

Aus der I. Medizinischen Klinik der
Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Prof. Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.,
Dr. med. h. c. Hans Freiherr v. KRESS

Untersuchungen über den diagnostischen
Wert der papierelektrophoretischen
Lipoproteidbestimmungen im Serum bei
arteriosklerotischen Gefäßveränderungen.

(Untersucht an klinisch Gesunden und Kranken mit
klinisch manifester Arteriosklerose)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ursula Wöffler
aus Berlin

1963

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Prof.Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. K R E S S

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN DIAGNOSTISCHEN WERT DER
PAPIERELEKTROPHORETISCHEN LIPOPROTEIDBESTIMMUNGEN
IM SERUM BEI ARTERIOSKLEROTISCHEN GEFÄSSVERÄNDERUNGEN.

(Untersucht an klinisch Gesunden und Kranken
mit klinisch manifester Arteriosklerose)

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ursula Wöffler

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hugo G A S T E I G E R

Referent: Professor Dr. med. Fritz A. P E Z O L D

Korreferent: Professor Dr.med., Dr.rer.nat. Ernst S c h ü t t e



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 2.12.1963.

Inhaltsverzeichnis:

I. Einleitung	
II. Arteriosklerose und Lipide	1
1. Welche Rolle spielen die Lipide unter den Blut- faktoren in der Pathogenese der Atherosklerose?	2
2. Wann erscheinen die ersten Lipidablagerungen in der Gefäßwand (primärer oder sekundärer Vor- gang ?)	3
3. Werden die Lipide nur abgelagert oder reagieren sie erst mit den ortsständigen Geweben der Ge- fäßwand?	4
4. Bestehen Beziehungen zwischen der Höhe der Li- pidkonzentration im Blutplasma und der Massivi- tät der Arteriosklerose	5
5. Lipide sind im Blutplasma an Proteine gebunden= Lipoproteide	6
a) Zur Geschichte der Lipoproteidforschung .	7
b) Zusammensetzung der Lipoproteide	8
c) Eigenschaften der Lipoproteide	9
d) Eigenschaften der Chylomikronen	11
e) Methoden zur Analyse der Serumlipoproteide	12
III. Die Zonenelektrophorese in stabilen Medien . . .	13
1. Methoden zur Färbung der Lipoproteide . .	17
2. Die Färbemethode mit Oelrot-O	19
IV. Auswahl der Patienten und Merkmale der beiden Ver- suchsgruppen	22
V. Angewandtes Verfahren zur Bestimmung der Lipopro- teide im Blutserum	24
VI. Tabellarische Zusammenfassung der eigenen Untersu- chungsergebnisse	28
VII. Diskussion	38
VIII. Zusammenfassung	53
IX. Literaturverzeichnis	55-62

I. Einleitung

Den Lipoproteiden wird bei der Entwicklung atherosklerotischer Gefäßveränderungen in verschiedenen Arbeitskreisen eine große Bedeutung zugesprochen. In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, die Papierelektrophorese auf ihre Brauchbarkeit als Nachweismethode der Lipoproteide zu prüfen und festzustellen, inwieweit der Lipoproteidnachweis Rückschlüsse auf das Vorliegen atheromatöser Veränderungen an der Gefäßwand erlaubt.

I. Arteriosklerose und Lipoide.

Unter Arteriosklerose versteht man " chronisch arterielle Umbauvorgänge, die zur Verhärtung, zum Elastizitätsverlust und zur Lichtungseinengung der Arterien führen können und damit Funktionsstörungen der versorgten Organe bewirken " (SCHETTTLER).

LOBSTEIN prägte als erster den Begriff " Arteriosklerose " , während MARCHAND später die Atherosklerose von der eigentlichen Arteriosklerose abtrennte. Er bezeichnete damit Fetteinlagerungen in die Intima der Gefäße mit nachfolgender bindegewebiger Verhärtung. Da die Verfettung der Arterienwand nur einen, wenn auch wesentlichen Faktor der Erkrankung darstellt, erscheint uns die synonyme Verwendung des Begriffes Atherosklerose für den Gesamtvorgang, wie sie in den USA üblich ist, nicht gerechtfertigt. In unserem Sprachgebrauch versteht man unter arteriosklerotischen Gefäßveränderungen die verschiedensten morphologischen Zustände des Gefäßwandumbaus. Nach SCHETTTLER kann man folgende Einteilung der Arteriopathien vornehmen:

A. Degenerative Arterienerkrankungen:

1. Atherosklerose (durch Atherombildung charakterisiert),
2. Mediasklerose (primär in der Mediaschicht auftretende Veränderung),
3. Arterionekrose:
 - a) idiopathische oder nicht spezifische
 - b) zystische Medianekrose (ERDHEIM)
 - c) toxische Arterionekrose.

B. Produktive und / oder hyperplastische Arterien-
veränderung.

(Arteriosklerose, die Hyperplasie der Intima und / oder der Media aufweist).

C. Entzündliche Arterienerkrankungen:

1. Arteriitis (Entzündung der Arterien)

Ätiologie

a) infektiös

b) hypersensitiv (allergisch)

c) chemisch

d) Reaktion auf Licht, Temperatur, Röntgenstrahlen oder andere Formen physikalischer Noxen.

e) mechanische Traumen

2. Thromboangiitis obliterans (BÜRGER'sche Krankheit)

D. Kombinierte Formen der Arterienerkrankungen, bestehend aus jeder Kombination der oben erwähnten Arteriopathien.

Betrachtet man die degenerativen oder die produktiv-hyperplastischen Arterienerkrankungen, so drängen sich folgende Fragen auf:

1. Welche Rolle spielen die Lipide unter den Blutfaktoren in der Pathogenese der Atherosklerose?

Findet man bei entsprechenden klinischen Befunden eine Erhöhung des Cholesterins und eine Verschiebung des Lipoproteidspektrums zugunsten der Beta-Lipoproteide, so sind viele Autoren geneigt, das Vorliegen einer Arterio-

Sklerose anzunehmen. Nach der heutigen Auffassung kommt dem veränderten Blutchemismus bei der Auslösung der Arteriosklerose sicher eine Bedeutung zu, deren Wichtigkeit allerdings verschieden beurteilt wird. Neben der erhöhten Konzentration der Serumlipide muß die Blutgewebsschranke derart verändert sein (Gefäßwandfaktoren), daß sie einen Übertritt von Blutbestandteilen in die Gefäßwand gestattet. Den Lipiden gelingt es nur durch ihre Bindung an Proteine, in Form von Lipoproteidsymplexen in die Gefäßwand einzufluten. Man kann daraus schließen, daß der Blutfaktor die vorbereitende chemische Phase darstellt. Als Voraussetzung für die Bildung eines atherosklerotischen Beetes werden im wesentlichen zwei Gruppen von Faktoren angenommen: Blutfaktoren und Wandfaktoren.

" Die ersten krankhaften Veränderungen der Arterienwand findet man nicht am Endothel, sondern in der Intima; dort kommt es zu einer Flüssigkeitsaufnahme (Dyshydrose). Dies zeigt sich in einer Verbreiterung der Gefäßinnenhaut durch örtliche Vermehrung der Gewebsflüssigkeit in der intimalen Grundsubstanz " (BREDT). Hier fluten die Lipoproteidsymplexe ein und, wenn sich die Proteinanteile von den Lipiden gelöst haben, bleiben diese als hydrophobe Bestandteile in der Gefäßwand liegen. LINDNER glaubt, daß Hyperlipaemie und Hypercholesterinaemie zu Endothelverfettungen führen, die eine nachfolgende Atherombildung begünstigen.

2. Wann erscheinen die ersten Lipidablagerungen in der Gefäßwand (primärer oder sekundärer Vorgang ?).

Wie wir wissen, kreisen Lipide in Form von Lipoproteiden physiologischerweise im Blut. Unter bestimmten Voraussetzungen kann es nicht nur zu temporären Einflutungen von Lipoproteiden in die Intima der Gefäße wie dies physiologischer Weise der Fall ist - sondern auch zu Ablagerungen von Lipiden, kommen. Es entstehen umschriebene Flecken (Lipoidflecken) oder in ausgedehnter Form atheromatöse Plaques. Weiterhin wurde festgestellt, daß es sich um einen passagereren Vorgang handelt und diese Lipoidflecke wieder verschwinden können, d.h., daß sie vom strömenden Blut gelöst werden. Derartige Lipoidflecke findet man bei Kindern, in der Pubertät und bei Frauen während der Gravidität. Zeigen sich dagegen Ablagerungen von Lipoidstoffen in der Arterienwand und weisen Fasern und Grundsubstanz irreversible Veränderungen auf, so sprechen wir von arteriosklerotischen Veränderungen. Nach HUEPER vollzieht sich die Lipoidablagerung in der Gefäßwand so, daß das Endothel mit einem Cholesterin-Fettfilm überzogen wird und daher sowohl der Sauerstoff, als auch die Nährstoffe nicht ausreichend durch die Zellen diffundieren können. Es entstehen irreparable Schäden, an die sich eine Fettimbibition anschließt. Bei dieser Theorie wäre die Lipoidablagerung in die Gefäßwand ein sekundärer Vorgang.

3. Werden die Lipide nur abgelagert oder reagieren sie erst mit den ortständigen Geweben in der Gefäßwand ?

Nach BREDT kann man nicht sagen, welche örtlichen Reize durch Ablagerungen von Lipiden verursacht werden. Man weiß lediglich, daß Cholesterin und Cholesterinester in anderen Teilen des Organismus, also nicht in der Intima der Gefäße, inaktiv sind und nur eine geringe resorptive Tätigkeit des umgebenden Gefäßbindegewebes auslösen, wie jeder andere Fremdstoff auch. LINDNER behauptet, daß die Zusammensetzung des in die Gefäßwand eintretenden Blutplasmas nicht ohne Einfluß auf die substratabhängigen Reaktionen der Wandelemente ist. Durch ihr Verweilen in der Gefäßwand und ihre dortige Anhäufung können bedingt bindegewebige Reaktionen ausgelöst werden, die so durch die Auflockerung des Bindegewebes Ablagerungen von Lipiden zu begünstigen scheinen. Aus Untersuchungen von LINDNER über die Funktions- und Leistungsbreite von Bindegewebszellen geht hervor, daß in ihnen substratabhängig Fermentaktivierung und Fermentbildung erfolgen können.

Jedoch besteht ein Unterschied bei der Betrachtung der isoliert ruhenden oder der phagozytierten Lipide und den in die Gefäßwand einflutenden Lipoproteidsymplexen. Letztere scheinen nach BREDT mit ihrem Eiweißanteil durch Reaktionen mit den Mucopolysacchariden einen Beitrag bei der Verfaserung des initialen Oedems in der Intima zu liefern und so die Arteriosklerose richtungsgebend zu beeinflussen.

4. Bestehen Beziehungen zwischen der Höhe der Lipidkonzentration im Blutplasma und der Massivität der Arteriosklerose ?

Es ist bekannt, daß man die Massivität einer Arteriosklerose nicht an Hand der Höhe der Lipidkonzentration im Plasma messen soll. Nach BREDT ist die Arteriosklerose eine Gefäßkrankheit, die sich mit wissenschaftlicher Genauigkeit nur am Gefäß erkennen und bestimmen läßt. Die Beurteilung des Schweregrades einer Arteriosklerose ohne Kenntnis der Gefäßbeschaffenheit ist mit großen Fehlern behaftet.

5. Lipide sind im Blutplasma an Proteine gebunden =
Lipoproteide.

"Unter Lipoproteiden versteht man Lipid-Protein-Mischungen, die in Wasser und bestimmten Salzlösungen löslich sind und sich elektrophoretisch in der Ultrazentrifuge und in der Äthanolfraktionierung wie Proteine verhalten. Sie unterscheiden sich von ihnen durch ihr niedriges spezifisches Gewicht und ihre Hydratation ". (PEZOLD). Lipoproteide kommen im Blut, in den Körperzellen und allen Körperflüssigkeiten vor und sind durch ihre Wasserlöslichkeit gut im Stoffwechsel verwertbar.

Besteht eine Erhöhung der Serumlipidkonzentration, so wird die Entwicklung einer Arteriosklerose begünstigt. Keinesfalls kann die Lipiderhöhung als alleinige Ursache angesehen werden. Es sind aber auch arteriosklerotische Lokalisationen bekannt, z. B. Cerebralsklerose und periphere Arteriosklerose, bei denen die Lipidwerte im Serum meist normal sind. Eine Erhöhung der Serumlipidwerte ohne

klinische Zeichen einer Arteriosklerose ist demnach kein sicherer Beweis für das Vorliegen einer Arteriosklerose.

Erkrankungen, die die Ausbildung einer Arteriosklerose begünstigen, sind die essentielle Hypercholesterinaemie, die essentielle Hyperlipaemie, der Diabetes mellitus, die Gicht, das nephrotische Syndrom und die essentielle Hypertonie.

a) Zur Geschichte der Lipoproteidforschung.

Anfang des 20. Jahrhunderts war noch nicht klar erkannt, in welcher Form Lipide im Blut transportiert werden. 1901 stellte NERKING fest, daß die Serumlipide wahrscheinlich an Proteine gebunden sind. Er kam deshalb zu dem Schluß, weil er die Lipide nicht quantitativ mit Äther extrahieren konnte.

Im Jahre 1929 gelang es MACHEBOEUF, Serumproteine zu isolieren, die Lipide enthielten. Durch Ausfällen und Lösen von Serumproteinen bei verschiedenen p^H - Werten mit Ammonsulfat von verschiedener Konzentration isolierte er vom Albumin eine Proteinfraction, die zu 40 % aus Cholesterin und Phospholipiden bestand. Diese Fraction erwies sich als sofort löslich in neutralen und alkalischen Medien.

THEORELL trennte im Jahre 1930 Serumproteine durch Katalphorese. Mit dieser Methode bewies er MACHEBOEUF's Hypothese, daß die Serumlipide an Proteine gebunden sind.

BENNHOLD (1932) und MELLANDER (1935) lieferten weitere

Beiträge über die Lipoproteide. Beide benutzten die Kataphorese als Verfahren bei ihren Untersuchungen über die Lipide und die verschiedenen Proteinfractionen. BENNHOLD fügte dem Serum Sudan III und Naphtolgelb hinzu und konnte so in der Globulinfraktion Cholesterin darstellen. In der Albuminfraktion dagegen war es nicht nachzuweisen. Hieraus schloß er, daß wohl nur die Globuline mit Cholesterin verbunden sein müssen, nicht aber die Albumine. BLIX, TISELIUS und SVENSSON erbrachten 1941 den Nachweis, daß alle Lipide im Blut an Proteine gebunden vorkommen. Zu dieser Aussage gelangten sie mit Hilfe der freien Elektrophorese. Sie fanden zwei Arten von Lipid-gebundenen Proteinen, die bei der Elektrophorese unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeiten zeigten und auf Grund ihrer Beweglichkeit im Bereich der Alpha- und Beta-Globuline lagen; deshalb bezeichnet man sie als Alpha- und Beta-Lipoproteide.

PEDERSEN gelang es als erstem, die Lipoproteide durch Zentrifugieren vom übrigen Serum zu trennen. GOFMAN und seine Mitarbeiter arbeiteten dieses Verfahren mit Hilfe der von SVEDBERG im Jahre 1941 entwickelten Ultrazentrifuge aus und bestimmten den Gehalt des Serums an Lipoproteiden.

b) Zusammensetzung der Lipoproteide.

Die Lipoproteide enthalten folgende Lipide: Cholesterin, Cholesterinester, Phospholipide, Neutralfette, Lipochrome

und in Spuren fettlösliche Vitamine.

Die Lipoproteidkonzentrationen im Serum verändern sich in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Lipide. Je nachdem, welche Fraktionserhöhung an der Konzentration der Lipide den Hauptanteil hat, spricht man von Hyperlipidaemie, Hypercholesterinaemie und Hyperphosphatidaemie.

Eine Konzentrationszunahme der Neutralfette im Blutserum ist mit einer Vermehrung der Chylomikronen im Serum (Chylomikronaemie) verbunden und bedingt eine milchige Trübung des Serums (Lipaemie). Eine Hypercholesterinaemie geht meistens mit einer Vermehrung der Phosphatide (Hyperphosphatidaemie) einher. Die Phosphatide beeinflussen die Stabilität des Cholesterins. AHRENS und KUNKEL haben nachgewiesen, daß das Plasma keine milchige Beschaffenheit aufweist, wenn die Phosphatide des Plasmas 30 % des Gesamtfettes erreicht haben oder den Prozentsatz übersteigen.

Obwohl Cholesterin und Phosphatide sowie Neutralfette in Wasser unlöslich sind, weisen sie im Blutplasma infolge ihrer Bindung an Proteine Wasserlöslichkeit auf. In diesem physikalischen Zustand stellen sie die geeignete Transportform dar. Eine ganze Reihe von Arbeitsgruppen haben sich mit den Aufgaben der Lipoproteide in den Körperflüssigkeiten beschäftigt.

c) Eigenschaften der Lipoproteide.

Nach THANNHAUSER sind Lipoproteide Substanzen von nicht

feststehender stöchiometrischer Zusammensetzung. Die sich ständig ändernden Proteinaggregate haben den Zweck, Cholesterin und Phospholipide im strömenden Blut sowohl von als auch zu den Geweben zu transportieren und dadurch ihren kolloidalen Zustand zu gewährleisten. Diese Definition wird noch dahingehend erweitert, als Neutralfette, Fettsäuren, fettlösliche Hormone, Vitamine und Farbstoffe Bindungen mit Proteinen eingehen können.

Die Lipoproteide sind Symplexe, die keine gleichbleibenden Moleküle darstellen, sondern ständig ihre Gestalt und Größe verändern. Nach EDER soll ein freier Austausch der Phospholipide einerseits und des Cholesterins andererseits in den Alpha- und Beta-Lipoproteiden bestehen. Die Proteinanteile der Lipoproteide zeigen einen regen Austausch ihrer prosthetischen Gruppen im Vergleich zu den übrigen Plasmaproteinen. Es besteht ein Unterschied in der Geschwindigkeit des Austausches der prosthetischen Gruppen bei den Alpha- und Beta-Lipoproteiden; bei den Alpha-Lipoproteiden geht der Austausch schneller vor sich als bei den Beta-Lipoproteiden. Welcher Art die Bindung der Lipide an die Proteine ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden.

SWAHN glaubt, daß bestimmte Lipide wie Phospholipide mit den Proteinen in covalenter oder Ionenbindung stehen. Bei anderen natürlichen Lipoproteiden nimmt SWAHN an, daß sie durch VAN DER WAAL'sche Kräfte zusammengehalten werden. Die Forschung über die " Struktur " der Lipoproteide ist noch in vollem Gange.

Den Lipoproteiden ist es eigen, leichter zu denaturieren als die übrigen Plasmaproteine; sie können deshalb gut von diesen getrennt werden (WUNDERLY).

Die Alpha - und Beta-Lipoproteide weisen eine unterschiedliche Löslichkeit in Wasser und Wasser-Äthanol-Mischungen auf, auch differieren sie hinsichtlich der Form, Größe und des Lipoidgehalts.

Nach der Zusammensetzung ergibt sich folgendes Bild:

<u>Alpha-Lipoproteide</u>	<u>Beta-Lipoproteide</u>
3 % der Gesamtplasma- eiweißkörper	5 % der Gesamtplasma- eiweißkörper
65 % Proteine	25 % Proteine
12 % Cholesterin	45 % Cholesterin
23 % Phosphatide	30 % Phosphatide

d) Eigenschaften der Chylomikronen.

Unter Chylomikronen werden kleinste Partikel verstanden, die in der Hauptsache aus Neutralfetten bestehen und außerdem einen unterschiedlichen Gehalt an Cholesterin und Phospholipiden aufweisen. Sie haben einen geringen Eiweißanteil, der ihre Oberfläche umhüllt. Die Lipoproteide werden fast ausschließlich in der Leber gebildet. Die Chylomikronen dagegen stammen zum überwiegenden Teil aus den Darmlymphgefäßen; sie sind die Transportform für den größten Teil der im Darm resorbierten Neutralfette. Sie treten nach einer Fettmahlzeit vermehrt im Blut auf. Das Serum wird milchig-trübe (alimentäre Lipaemie). Nach wenigen Stunden werden sie wieder aus dem Serum eliminiert. Die Chylomikronen sind im Durchschnitt 0,5 - 1,2 μ groß;

die größeren wandern bei der freien Elektrophorese mit den Alpha-Globulinen und die kleineren mit den Beta-Globulinen. Bei der Papier-Elektrophorese zeigen die Chylomikronen keine, bzw. nur geringe Wanderungsgeschwindigkeit. Sie bilden den von der Auftragsstelle bis zu den Beta-Lipoproteiden reichenden " Schwanz ", der sich durch eine stärkere Färbung in diesem Bereich kenntlich macht. Zentrifugiert man die Chylomikronen vom Serum ab, so kann man sie mit dem Dunkelfeld-Mikroskop sichtbar machen und direkt auszählen. Einfacher ist ihre approximative Bestimmung durch nephelometrische Messung der durch sie verursachten Trübung.

e) Methoden zur Analyse der Serumlipoproteide.

Zur Analyse der Serumlipoproteide gibt es eine Reihe von Methoden, die auf verschiedenen physikochemischen und physikalischen Grundlagen beruhen.

1. Größeren Aufwand erfordernde Verfahren.
 - a) Aussalzen mit Ammonsulfat.
 - b) Präparative Eiweißfraktionierung nach COHN.
2. Trennung der Serumlipoproteide im Hinblick auf die verschiedenen Sedimentationsgeschwindigkeiten, bedingt durch die unterschiedlichen Molekulargewichte.
 - a) Präparatives Zentrifugieren des Serums.
 - b) Analytisches Zentrifugieren von lipoproteidangereicherten Fraktionen.
3. Andere physikochemische Trennverfahren der Lipoproteide.
 - a) Immunochemie.
 - b) Turbidimetrie.

4. Elektrophoretische Trennverfahren der Lipoproteide.

a) Freie Elektrophorese.

b) Zonenelektrophorese in stabilen Medien.

Nicht alle der in der vorstehenden Tabelle angegebenen Verfahren haben sich als Routinemethode bewährt. Das Aus-salzen der Lipoproteide mit Ammonsulfat wird heute kaum noch angewandt. Die präparative Eiweißfraktionierung nach COHN ist ein sehr aufwendiges und zeitraubendes Ver-fahren.

Durch Zentrifugieren des Serums mit der Ultrazentrifuge ließen sich die verschiedenen Arten der Lipoproteide klas-sifizieren; jedoch ist diese Methode zur Routineanwendung viel zu kostspielig.

Immunochemie und Turbidimetrie spielen nur eine geringe Rolle. Auch die freie Elektrophorese hat sich nicht be-währt, da die Trennung in die einzelnen Faktoren nicht so exakt erfolgen kann.

III. Die Zonenelektrophorese in stabilen Medien.

Für den Routinegebrauch in der Klinik eignen sich Metho-den am besten, die neben Zuverlässigkeit auch Schnellig-keit bieten und vor allem ohne allzu großen Aufwand aus-geführt werden können. Diese Bedingungen erfüllt die Zo-nenelektrophorese.

Bei diesem Verfahren wird ein Trägermedium, z. B. Fil-terpapier, Agar oder Stärke, verwendet, auf dem sich die

verschiedenen Moleküle, entsprechend ihrer Größe und ihrer Ladung, unterschiedlich im elektrischen Feld bewegen.

Wir benutzten für unsere Versuche Filterpapier als Trägermedium, das jetzt in klinisch-chemischen Laboratorien allgemein eingeführt ist. Die Anwendung ist einfach, erfordert minimalen Arbeitsaufwand und ermöglicht eine gute Trennung der einzelnen Fraktionen voneinander. Die Lipoproteide wandern mit einer ihren Eiweißanteilen eigenen Geschwindigkeit. Nach Anfärbung der Fettanteile dieser Lipid-Proteinsymplexe, z. B. mit Oelrot-O oder Sudanschwarz erkennt man stets zwei scharf voneinander abgrenzbare Banden, die reproduzierbar sind, jedoch nichts über die Menge des Serumfettes oder über seine quantitative Zusammensetzung aussagen. Es sind dies die Alpha- und Beta-Lipoproteide. Die Alpha-Lipoproteide wandern bei der Papier-Elektrophorese im Bereich der Albumine und der Alpha_1 -Globuline; sie entsprechen bei der Auftrennung des Serums mit der Ultrazentrifuge, wie PEZOLD (64) zeigen konnte, den ' high density Lipoproteins ' und bei der Auftrennung nach COHN den Fraktionen IV, V, VI.

PEZOLD und Mitarbeiter (65) konnten mittels Papier-Elektrophorese weiter nachweisen, daß die sogenannten Beta-Lipoproteide auf dem Filterpapier den Lipoproteiden niederer Dichte, den S_f -Klassen 0-400, angehören. Die Chylomikronen erscheinen im Bereich der Startpunkt-Lipoproteide. Die Alpha-Lipoproteide entsprechen den Lipoprotei-

den höherer Dichte.

Die Beta-Lipoproteide bewegen sich im Gebiet der Beta-Globuline und enthalten noch den sogenannten Fettrest, der sich von der Gamma-Globulin- bis zur Beta-Globulinzone erstreckt und im wesentlichen aus den Chylomikronen besteht.

PEZOLD (66) konnte zeigen, daß bei Verwendung von Agar als Trägermedium bei der Lipoid-Elektrophorese andere Fraktionen zur Darstellung kommen. Bei der Papier-Elektrophorese zeigen sich zwei Fraktionen, während man bei der Lipoid-Elektrophorese in Agar drei Fraktionen sieht, nämlich eine langsame Fraktion im Bereich des Alpha_1 -Globulin-Komplexes, eine mittlere Fraktion, die wegen ihrer Wanderung mit Albumin als " Lipalbumin " bezeichnet wird, und eine schnelle Fraktion, die dem Albumin anodenwärts vorauswandert.

Die Interpretation der Elektropherogramme auf Filterpapier seitens der verschiedenen Autoren ist im Prinzip einheitlich, wenn man davon absieht, daß manche den liegenbleibenden " Fettrest " als eigene Fraktion ansehen, andere ihn zu den Beta-Lipoproteiden rechnen.

DANGERFIELD und SMITH, MALMROS und SWAHN sowie SWAHN unterscheiden drei Lipoproteid-Fraktionen, je eine, die mit den Alpha_1 -, Alpha_2 - und Beta-Globulinen wandert, und eine fixe Fraktion, die von der Startlinie bis in den Bereich der Beta-Globuline reicht und aus Neutralfetten und Chylomikronen besteht.

BANSI, GRONOW und REDETZKI sowie INDERBITZIN unterscheiden eine Alpha- von einer Beta-Fraktion, sprechen aber außerdem von einem Fettrest, der nicht in den beiden Fraktionen enthalten ist.

ANTONINI und Mitarbeiter sprechen von einer Dreiteilung, der Alpha-, Beta₁- und Beta₂- Fraktion, die bei eiweißgefärbten Streifen im Bereich der Alpha-, Beta- und Gamma-Globuline liegen.

GROSS und WEICKER, FELLINGER und SCHMID, KLEIN und FRANKEN, SCHMID und Mitarbeiter sprechen von Alpha-, Beta- und Gamma-Lipoproteiden.

RAYNEAUD und Mitarbeiter sprechen von Alpha-Rapidolipiden, die mit den Alpha₁-Globulinen wandern und von Alpha-Lentolipiden, die wiederum an die Alpha₂-Globuline gebunden sind. Die Beta-Rapidolipide zeigen eine Bewegung in dem anodischen Bereich der Gamma-Globuline, während die Beta-Lentolipide in diesem Bereich liegen bleiben. Den im kathodischen Teil der Gamma-Globulin-Fraktion befindlichen Anteil nennen RAYNEAUD und Mitarbeiter die Beta-Ultra-Lentolipidfraktion.

BLOCH und GRAF haben eine ähnliche Einteilung, jedoch weisen sie auf die am Startpunkt liegegebliebenen Chylomikronen als sechste Fraktion hin.

BÖHLE, BÖTTCHER, PIEKARSKI und BIEGLER sprechen bei ihrer Einteilung der Lipoproteide von den Fraktionen A, B und C. Fraktion A entspricht den Albuminen und den im Bereich der Alpha₁-Globuline wandernden Lipoproteiden, Fraktion B den

im Bereich der Alpha₂-, Beta- und Gamma-Globuline wandernden Lipoproteiden und Fraktion C den Chylomikronen und dem Fettrest.

ROSENBERG, YOUNG und PROGER zählen die im Bereich der Gamma-Globuline auftretende Fettfraktion zu den Beta-Lipoproteiden. FASOLI rechnet die im Bereich der Alpha₂-Globuline vorkommende Fraktion zu den Beta-Lipoproteiden.

GOTTFRIED und Mitarbeiter geben die Alpha- und Beta-Lipoproteidwerte in $\text{Inch.}^2/0,04 \text{ ccm Serum}$ an.

GROSS und WEICKER beschreiben eine kleine Bande, die vor der Albuminfraktion anodisch wandert. Sie glauben, daß es sich hier um ein eiweißfreies Lipoid handelt, das den Phospholipoiden entspricht.

Wir selbst unterscheiden die schnell wandernde Fraktion (Alpha-Lipoproteide) von den langsamer wandernden Anteilen, die deutlich abgetrennt sind (Beta-Lipoproteide).

1. Methoden zur Färbung der Lipoproteide.

Zur Anfärbung der Lipoproteide sind verschiedene Methoden angegeben worden. KUNKEL und SLATER färbten 1952 die Lipoproteide im Stärkemedium mit Sudan III an: auch FASOLI bediente sich dieser Methode. DURRUM, PAUL und SMITH färbten mit Sudan II.

1952 konnten DURRUM und Mitarbeiter an Hand ihrer Ergebnisse zeigen, daß das Oelrot-O dem Sudan III als Farbstoff überlegen ist. WELLER zieht das Oelrot-O dem Sudanschwarz als Farbstoff vor. Von ROSENBERG, YOUNG und PROGER wurde

1954 Sudan IV als Farbstoff verwendet.

Die Sudanschwarzfärbung B wurde von SWAHN beschrieben und ist eine häufig angewandte Färbemethode der Lipoproteide. Andere, die mit dem gleichen Farbstoff arbeiteten, sind SCHMID und ENZINGER, KLEIN, HÜNER und FRANKEN, WUNDERLY und PEZOLD (87), GROSS und WEICKER, FASOLI, NIEDERBERGER und THURNHERR und CHAPIN.

Die Sudanschwarz-10 B-Färbung verwendeten BERG, SCHEIFFARTH, ESTLER und SCHÖN.

Von WUNDERLY und PILLER und WUNDERLY und PEZOLD wurden Cibablau und eine Kombination von Cibablau und Sudanschwarz verwendet. Von KROETZ und FISCHER wurde die Fettfärbung nach GOMORI versucht. Nach langen Versuchen mit mehreren lipophilen Farbstoffen wurde von PEZOLD die Oelrot-O-Färbung als eine der brauchbarsten Methoden bezeichnet, weil sie sauber ist, eine einwandfreie Messung gestattet und vor allem gut reproduzierbar ist. Auch FISCHER und KROETZ sowie ANTONINI arbeiteten mit diesem Farbstoff.

JENKS und DURRUM befaßen sich in einer Arbeit mit der quantitativen Anfärbbarkeit der Serumlipoproteide mit Oelrot-O. Dieser Farbstoff ermöglicht eine klare Trennung der Lipoproteide in Alpha- und Beta-Fraktionen. In den Beta-Lipoproteidbereich fallen auch die an anderer Stelle erwähnten Chylomikronen, die gewöhnlich an der Auftragsstelle des Serums haften und keine Wanderung im elektrischen Feld zeigen. Das Auftreten von Schleppenbildungen in den einzelnen Banden kann bei dieser Färbemethode vernachlässigt

werden, da sich die Trennlinie zwischen den Alpha- und Beta-Lipoproteiden klar abhebt und nur diese von uns untersucht werden sollen. Die Alpha- und Beta-Lipoproteide werden in rel. % angegeben.

2. Die Färbemethode mit Oelrot-O.

Der Farbstoff Oelrot-O wird folgendermaßen hergestellt: 0,400 g Oelrot-O werden in einem Liter 60 % igem Alkohol gelöst; dieser Lösung wird 630 ml 96 % iger Alkohol zugesetzt und diese Mischung mit 370 ml Aqua dest. verdünnt. Im Rückflußkühler wird die Flüssigkeit gerade bis zum Sieden erhitzt, dann auf 37 Grad C abgekühlt und bei dieser Temperatur 12 Stunden mit einem Magnetrührer gemischt. Danach wird die Lösung durch ein hartes Filter gegeben und bei 37 Grad C im Brutschrank aufbewahrt. (Herstellung des Farbstoffes in Anlehnung an DURRUM, 1952). Die untersuchten Filterpapierstreifen werden bei der Originalmethode genau 16 Stunden dem Farbstoff im Brutschrank bei 37 Grad C ausgesetzt.

JENKS und DURRUM haben nach der Papier-Elektrophorese die Streifen länger als 16 Stunden im Färbebad gelassen. Das Ergebnis zeigte, daß die Alpha-Lipoproteide die Farbstoffkonzentration nicht erhöhten, während die Beta-Lipoproteide ein zusätzliches Farbstoffbindungsvermögen aufwiesen.

In einem anderen Versuch von JENKS und DURRUM wurde die aufgetragene Serummenge variiert, um festzustellen, ob das Farbstoffbindungsvermögen mit der Serummenge eine proportionale Veränderung erfährt. Hierbei zeigte sich, daß für die

Alpha-Lipoproteide trotz veränderter Serummenge die Farbstoffbindung die gleiche war, während die Farbstoffkonzentration bei den Beta-Lipoproteiden mit der Serummenge eine proportionale Abhängigkeit aufwies.

Bei der chromatographischen Darstellung des Oelrot-O wurden vier verschiedene Farbstoffkomponenten gefunden. Diese waren bei frischen und gebrauchten Oelrot-O-Lösungen nachweisbar, während bei einer nach Elution aus den Beta-Lipoproteidbanden gewonnenen Farbstofflösung nur zwei Komponenten durch die Chromatographie darstellbar waren. Die Färbung mit dem Oelrot-O wie auch mit den Farbstoffen der Sudangruppe kann nur bei einer bestimmten Färbetemperatur (für das Oelrot-O 37 Grad C) und im flüssigen Aggregatzustand erfolgen. Nach JENKS und DURRUM beeinflussen sich die verschiedenen Lipide in der Aufnahme des Farbstoffes gegenseitig.

So besteht nach SWAHN die Möglichkeit, daß feste Lipide, wie z.B. das Cholesterin, das allein nicht anfärbbar ist, im Serum Farbstoff aufnimmt, da es hier mit anderen Lipiden gelöst vorkommt.

Die Oelrot-O-Färbung wurde neben vielen anderen auch von FISCHER untersucht. Er versuchte, den Wert dieser Färbung statistisch auszuwerten. Als mathematische Grundlage verwendete er statistische Maßzahlen wie den Durchschnitt, die Streuung, den Regressionskoeffizienten und das Bestimmtheitsmaß der Beta-Lipoproteide in rel. %, die er seinem umfangreichen Untersuchungsmaterial entnahm. Seine

Regressionsrechnung zeigt, daß die Lipoproteidverteilung von den Lipoidmengen im Serum nicht abhängig ist. Diese Unabhängigkeit resultiert aus der Tatsache, daß bei Kranken mit fortgeschrittener Arteriosklerose häufig eine Erhöhung der mit dem Oelrot-O dargestellten Beta-Lipoproteide auftritt. Gleichzeitig kommt es zur Erhöhung des Beta-Cholesterinspiegels, während der Gesamtcholesterinspiegel noch im Bereich der Norm liegt.

Die Darstellung der verschiedenen möglichen Störungen des Lipoproteidspektrums, wie sie FISCHER bei Arteriosklerosekranken finden konnte, erleichtert nicht die Klärung der pathogenetischen Zusammenhänge dieses Krankheitsbildes. Inwieweit FISCHER mit seiner mathematischen Methode den Wert der Oelrot-O-Methode erfassen konnte, kommt in der Darstellung der nachfolgenden Untersuchung zum Ausdruck. Er und andere Forscher wie RUSS, EDER, BARR bestimmten den Cholesteringehalt in den Alpha- und Beta-Lipoproteiden und fanden, daß er in den Beta-Lipoproteiden höher ist als in den Alpha-Lipoproteiden. Diese feinen Unterschiede in der Konzentration des Cholesterins, wie sie FISCHER mathematisch errechnete, können mit der Oelrot-O-Methode bestätigt werden; jedoch möchten wir darauf hinweisen, daß das Oelrot-O nicht das Cholesterin spezifisch anfärbt, wie aus den Versuchen von JENKS und DURRUM zu entnehmen ist. PEZOLD (69) konnte durch vergleichende Untersuchungen (chemische Analysen nach SPERRY - colorimetrische Messung nach der SWAHN'schen Methode) zeigen, daß sich die Konzentrationen der Gesamtlipide im Serum, durch Färbung eines

abgemessenen Seruntropfens auf Filterpapier mit Oelrot-O, nicht mit hinreichender Exaktheit bestimmen lassen.

Unabhängig von diesen letztgenannten Ergebnissen beweisen die statistischen Werte von FISCHER die schon in der klinischen Prüfung erwiesene praktische Brauchbarkeit der Oelrot-O-Methode bei der Lipoproteiddarstellung.

Die bei der Arteriosklerose signifikanten Erhöhungen der Beta-Lipoproteide können nach der Elektrophorese mit der Oelrot-O-Methode optimal dargestellt werden. Wir haben uns diesen Resultaten angeschlossen und für unsere Untersuchungen die Oelrot-O-Färbung gewählt.

Jedoch möchten wir nicht versäumen, darauf hinzuweisen, daß heute der apparative Aufbau und die Methode, wie schon PEZOLD beschrieb, in den verschiedenen Laboratorien variiert. Ein Vergleich der Analysen zweier Arbeitsstätten ist daher nur dann möglich, wenn die gleiche Untersuchungstechnik angewandt wird. Das gilt sowohl für den Trenn-, als auch für den Färbevorgang. Man kann daher keine allgemeingültigen Normalwerte für die Papier-Elektrophorese aufstellen, sondern nur für die jeweilige Methode; deshalb sollte diese in den Tabellen über die Normalwerte immer angegeben sein.

IV. Auswahl der Patienten und Merkmale der beiden Versuchsgruppen.

In dieser Arbeit wurde der Lipoproteidspiegel des Serums von 400 Patienten aller Altersstufen und beiderlei Geschlechts mit der Papier-Elektrophorese bestimmt.

Um eine Vergleichsmöglichkeit der Lipoproteidwerte im Serum von Patienten mit deutlichen Symptomen von Arteriosklerose zu haben, stellten wir dieser Gruppe Kranke entsprechenden Alters ohne klinische, röntgenologische oder ophthalmoskopische Zeichen von Arteriosklerose gegenüber. Als " arteriosklerosefrei " wurden Patienten ohne periphere Durchblutungsstörungen, ohne Diabetes mellitus, ohne pectanginöse Beschwerden, ohne Hypertonie, ohne Nierenerkrankungen und ohne Xanthelasmen angesehen. Patienten, die einen hohen Cholesterinspiegel oder lipaemisches Serum aufwiesen, wurden natürlich nicht in die Gruppe ohne klinisch manifeste Arteriosklerose aufgenommen, auch wenn sie sonst gesund erschienen. Wir sind uns dabei im klaren, daß man mit den erwähnten diagnostischen Mitteln nur grobe Anhaltspunkte in Händen hat. Sicher waren bei dem einen oder anderen Patienten bereits arteriosklerotische Veränderungen vorhanden, die sich lediglich den erwähnten Nachweismethoden entzogen.

Es ist lange bekannt, daß Menschen höheren Lebensalters Gefäßveränderungen zeigen, die im Gegensatz zur Arteriosklerose diffuser Natur sind und als physiologisch angesehen werden. BÜRGER spricht von Physiosklerose. Nach BREDT wird sie als " diffuser Wandumbau aller Schichten, kontinuierlich linear verlaufend, " bezeichnet. Während die Physiosklerose als " Schicksal " angesehen wird, spricht BREDT bei der Arteriosklerose von einer Krankheit und definiert sie im Gegensatz zur Physiosklerose als " herdförmige Intimahyperplasie " von zeitlich be-

grenztem Verlauf mit der Möglichkeit narbig auszuheilen oder zu rezidivieren.

Das Untersuchungsmaterial der Arteriosklerotiker setzte sich aus Patienten mit klinischem Nachweis einer Arteriosklerose zusammen. Sie wurden wegen einer Apoplexia cerebri, eines Myocardinfarktes, eines Diabetes mellitus mit Gangrän oder einer Cerebralsklerose in die Klinik aufgenommen. Trotz dieser Krankheitsbilder konnte nicht auf die Ausdehnung der arteriosklerotischen Gefäßveränderungen geschlossen werden. Diese Patienten zeigten jedoch Veränderungen der Gefäße mit örtlichen Verschlüssen in einem Gefäßbereich. Hohes Alter allein war nicht Beweis genug für das Vorliegen einer Arteriosklerose.

Von den untersuchten Patienten entfallen 215 auf die Gruppe der Arteriosklerotiker und 185 auf die Gruppe derjenigen, die keine klinisch manifeste Arteriosklerose aufweisen.

Das Krankengut stammt aus der I. Medizinischen Klinik und der Augenklinik der Freien Universität Berlin, beide im Städt. Krankenhaus Westend und aus dem Kaiserin Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Berlin - Charlottenburg, einem Kinderkrankenhaus, um die physiologischen Normalwerte im Kindesalter zu erfassen.

V. Angewandtes Verfahren zur Bestimmung der Lipoproteide im Blutserum.

Dem nüchternen Patienten wurden 5-10 ccm Venenblut mit einer Rekordspritze entnommen. Innerhalb einer Stunde

wurde das Blut bei 3000 Touren 5 Minuten lang zentrifugiert und damit das Serum gewonnen, das wiederum innerhalb von 24-48 Stunden elektrophoretisch untersucht und bis zu dieser Zeit in einem Kühlschrank bei + 5 Grad C aufbewahrt wurde.

Die Lipidelektrophorese führten wir nach dem Prinzip von DURRUM am hängenden Streifen in einer feuchten Kammer durch und trugen 0,03 ml Serum mit Hilfe einer graduierten Pipette auf einen Filterpapierstreifen quer zur Papierlänge auf. Dabei wurde der gerade gleichmäßige Benetzungsstrich 0,5 cm vom Rand entfernt aufgetragen. Die Streifengröße für eine Doppelbestimmung betrug 35 x 7 cm. Wir markierten die Mitte des Streifens in Längsrichtung durch einen Bleistiftstrich und verwendeten den Streifen gleichzeitig für zwei laufende Untersuchungen. Die Auftragsstelle (Startpunkt) wurde außerdem vorher markiert. Das Filterpapier bezogen wir von der Firma MACHERY & NAGEL (Fabrikations-Nr. 214). Wir führten routinemäßig von einem Serum Doppelbestimmungen durch und verwendeten in unseren Ergebnissen den daraus errechneten Mittelwert. Der Filterpapierstreifen wurde, nachdem das aufgetragene Serum auf dem Filterpapier etwas getrocknet war, in Veronal-Natrium-Puffer[†]) getränkt und über eine abgerundete Kante einer wasserabstoßenden Kunststoffplatte gespannt, so daß die Auftragstelle auf der höchsten Erhebung des Sockels zu liegen kam. Die Platte wurde vorher mit einer Wasserwaage horizontal eingestellt. Die Enden des Filterpapiers reichten in mit Puffer-Lösung gefüllte Schälchen,

[†]) Zusammensetzung des Veronal-Natrium-Puffers s. Seite 28

in die Platinelektroden eintauchten. Um eine feuchte Kammer zu erhalten, wurde die ganze Versuchseinrichtung mit einer Plexiglashaube zugedeckt. Die Streifen wurden dann über die Platinelektroden einem konstanten Gleichstrom von 300 Volt 2 1/2 Stunden ausgesetzt (10 Volt / cm). Die Wanderungsstrecke der Lipoproteide betrug in dieser Zeit 6 cm. Im Trockenschrank wurden die Streifen bei 110 Grad C 10 Minuten getrocknet; dabei fixierten sich die Eiweißanteile auf dem Streifen. Zur Darstellung des Lipidanteiles der Proteine wurden die Streifen anschließend in eine mit Deckel versehene Färbeschale, welche Oelrot-O-Lösung enthielt, gehängt und bei 37 Grad C im Brutschrank 16 Stunden belassen. Nach dieser Zeit war der Färbevorgang abgeschlossen. Die Filterstreifen wurden 5 Minuten gewässert, dann auf saugfähigem weißem Löschpapier ausgelegt und danach zum Trocknen an der Luft aufgehängt. Bei diesem letzten Vorgang wurde besonders darauf geachtet, daß die gefärbten Streifen nicht dem vollen Tageslicht ausgesetzt waren. Sie zeigten im ganzen eine rötliche Färbung, die an zwei Stellen von besonderer Intensität war. Diese beiden Banden markierten die Lage der Alpha- und Beta-Lipoproteide. Die Elution des Farbstoffes aus diesen gefärbten Zonen wurde mit Essigsäure-Alkohol vorgenommen. Die Auftrennung des Filterpapierstreifens erfolgte, indem man zuerst die Trennlinie zwischen Alpha- und Beta-Lipoproteiden anlegte und von dieser Linie je einen 3 cm langen Abschnitt abgrenzte, von dem einer die Alpha- und der andere die Beta-Lipoproteide enthielt. Von dem restlichen Filterpapierstreifen wurde ein gleich großer Abschnitt als Leerstreifen abgetrennt. Jeder dieser Abschnitte

wurde in

ein kleines Reagenzglas getan und anschließend mit einer Pipette 5 ccm Essigsäure-Alkohol in jedes Reagenzglas gegeben, das danach mit einem Stopfen verschlossen wurde. Um den Farbstoff herauszulösen, schüttelte man die Reagenzgläser mit den Abschnitten zwei Stunden lang. Danach nahmen wir die entfärbten Filterpapierabschnitte aus der jetzt rötlich aussehenden Essigsäure-Alkohollösung heraus und bestimmten die Farbtintensität in einem BECKMANN - DU. Die Photometrie erfolgte bei 520μ der optimalen Wellenlänge zur Colorimetrie von Oelrot-O-Lösungen. Wir erhielten drei Extinktionswerte. Der Leerwert (Wert für den Abschnitt ohne Alpha- und Beta-Lipoproteide) wurde von dem Extinktionswert für Alpha- und Beta-Lipoproteide abgezogen und die prozentuale Farbstoffverteilung in den Alpha- und Beta-Lipoproteidabschnitten berechnet.

Reagenzien und Puffer-Lösung.

Oelrot-O (in Anlehnung an DURRUM 1952)

0,400 g Oelrot-O in 1 Lt. 60 % igem Alkohol lösen
630 ccm 96 % igen Alkohol
370 ccm Aqua dest.

Im Rückflußkühler gerade zum Sieden erhitzen, dann nach Abkühlen auf 37 Grad mindestens 12 Stunden mit Magnetrührer mischen, durch ein hartes Filter geben und bei 37 Grad im Brutschrank aufbewahren.

Elution: Herstellung von Essigsäure-Alkohol.

250 ccm Essigsäure
750 ccm 96 % igen Alkohol.

Veronal - Natrium - Puffer

12,1 g Veronal - Na ad 1,000 Aqua dest.
ph = 8,9 - 9,1 : Ionenstärke = 0,06

IV. Tabellarische Zusammenfassung der eigenen
Untersuchungsergebnisse.

Es werden die Beta-Lipoproteidkonzentrationen im Serum in rel. % von 185 Patienten ohne klinische Symptome einer Arteriosklerose, 215 Patienten mit arteriosklerotischen Veränderungen gegenübergestellt.

In beiden Versuchsgruppen wird für die einzelnen Lebensdekaden die Anzahl der Patienten (n) ermittelt, das arithmetische Mittel($\bar{x}$) für jedes Jahrzehnt bestimmt und in rel.% Beta-Lipoproteiden angegeben.

Um für das arithmetische Mittel einen entsprechenden Grenzwert (= biologische Streuung) festlegen zu können, errechneten wir die Standardabweichung, d.h., den Wert, um den das arithmetische Mittel nach Plus und Minus verschoben sein kann (vgl. hierzu Tabelle I). Der Mittelwert stellt also nur in Verbindung mit der Standardabweichung ein brauchbares statistisches Maß dar. Die Standardabweichung wurde nach folgender Formel ermittelt.

$$S = \frac{1}{n} \sqrt{n \cdot \sum (x^2) - (\sum x)^2}$$

Alter der Pat.	n	$\bar{x}$	S
1-9	13	78,4	$\pm 4,2$
10-19	19	73,3	$\pm 7,4$
20-29	28	77,2	$\pm 8,0$
30-39	25	79,8	$\pm 9,0$
40-49	26	77,6	$\pm 6,8$
50-59	32	79,8	$\pm 8,6$
60-69	24	84,7	$\pm 4,9$
70-79	18	82,4	$\pm 8,0$
Gesamt- zahl	185	79,15	

Tabelle I

Mittelwerte der Beta-Lipoproteide im Serum von Versuchspersonen beiderlei Geschlechts ohne klinisch manifeste Arteriosklerose in rel. % nach Dekaden geordnet einschließlich Standardabweichung.

In der ersten Lebensdekade liegt das arithmetische Mittel bei 78,4 rel. % und zeigt in der zweiten einen Abfall auf 73,3 rel. %. Im Vergleich zu den anderen Dekaden liegt hier das Minimum. Für die dritte bis sechste Lebensdekade liegen die Werte zwischen 77,2 rel. % und 79,8 rel. %, sie differieren also nur geringfügig. Das Maximum weist das siebente Jahrzehnt mit 84,7 rel. % auf, während im achten eine Degression auf 82,4 rel. % vorliegt.

Die Werte für die Standardabweichung liegen, wie aus Tabelle I ersichtlich ist, für Männer und Frauen gemeinsam zwischen $\pm 4,2$ und $\pm 9,0$.

Außerdem wurden von uns die Beta-Lipoproteidwerte in rel. % für Männer und Frauen getrennt ermittelt, um möglicherweise eine geschlechtsbedingte Abhängigkeit für die bestimmten Lebensdekaden feststellen zu können (vgl. hierzu Tabelle II und III).

Alter der Pat.	n	$\bar{x}$	S
1-9	7	79,3	$\pm 4,8$
10-19	12	75,5	$\pm 7,2$
20-29	14	72,7	$\pm 6,4$
30-39	9	78,2	$\pm 11,5$
40-49	14	74,1	$\pm 6,6$
50-59	21	78,9	$\pm 7,9$
60-69	13	83,6	$\pm 4,8$
70-79	12	81,3	$\pm 8,0$
Gesamt zahl	102	77,95	

Tabelle II

Mittelwerte der Beta-Lipoproteide im Serum von Frauen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose in rel. % nach Lebensdekaden geordnet einschließlich Standardabweichung.

Wie aus Tabelle II hervorgeht, liegt das arithmetische Mittel der Frauen im ersten Jahrzehnt bei 79,3 rel. %, zeigt im zweiten einen Abfall auf 75,5 rel. % und erreicht im dritten das Minimum mit 72,7 rel. %. In den anderen Lebensdekaden finden wir einen Anstieg der Werte, die im siebenten Jahrzehnt das Maximum mit 83,6 rel. % erreichen. Im achten Jahrzehnt finden wir eine geringe Degression auf 81,3 rel. %. Die Werte für die Standardabweichung liegen zwischen $\pm 4,8$ und $\pm 11,5$

Alter der Pat.	n	$\bar{x}$	S
1-9	6.	77,3	$\pm 4,1$
10-19	7	69,6	$\pm 6,6$
20-29	14	81,6	$\pm 7,5$
30-39	16	80,7	$\pm 7,5$
40-49	12	81,6	$\pm 5,4$
50-59	11	81,7	$\pm 9,0$
60-69	11	86,0	$\pm 4,9$
70-79	6	84,7	$\pm 7,5$
Gesamt zahl	83	80,4	

Tabelle III

Mittelwerte der Beta-Lipoproteide im Serum von Männern ohne klinisch manifeste Arteriosklerose in rel. % nach Lebensdekaden geordnet einschließlich Standardabweichung.

Betrachten wir in Tabelle III die arithmetischen Mittelwerte der Männer, so findet man für das erste Jahrzehnt 77,3 rel. % und im zweiten einen Abfall auf 69,6 rel. %. Hier liegt das Minimum der Minima, und es zeigt sich, daß es nicht nur bei den männlichen Versuchspersonen niedriger liegt als bei den weiblichen, sondern daß es bei den Männern in einer früheren Lebensdekade auftritt, als bei den Frauen. Im dritten bis sechsten Jahrzehnt findet man eine sehr geringe Streuung in den Werten. Das Maximum liegt mit 86,0 rel. % im siebenten Jahrzehnt, während im achten wieder ein geringer Abfall auf 84,7 rel. % zu finden ist. Die Standardabweichung zeigt hier Werte zwischen $\pm 4,1$ und $\pm 9,0$.

In einer zweiten Versuchsreihe untersuchten wir analog der ersten Personen mit klinisch manifester Arteriosklerose. Zunächst erfolgte bei den Patienten beiderlei Geschlechts eine Aufteilung in Lebensdekaden. Von den ermittelten Lipoproteidwerten wurde für die einzelnen Gruppen das arithmetische Mit-

tel bestimmt und die Standardabweichung berechnet.

Alter der Pat.	n	$\bar{x}$	S
40-49	10	83,5	$\pm 3,2$
50-59	41	83,2	$\pm 5,1$
60-69	72	82,5	$\pm 7,1$
70-79	70	81,8	$\pm 7,2$
80-89	22	83,1	$\pm 5,5$
Gesamt- zahl	215	82,9	

Tabelle IV

Mittelwerte der Beta-Lipoproteide im Serum von Versuchspersonen beiderlei Geschlechts mit klinisch manifeste Arteriosklerose, nach Lebensdekaden geordnet einschließlich Standardabweichung.

Tabelle IV zeigt, daß die Werte des arithmetischen Mittels für das fünfte bis neunte Jahrzehnt für beide Geschlechter zusammen nur gering voneinander abweichen. Die Werte liegen zwischen 81,8 rel. % und 83,5 rel. %. Die Standardabweichungen für diese Dekaden zeigen Werte zwischen $\pm 3,2$ und $\pm 7,2$.

Betrachtet man die Tabellen V und VI, die die Werte für Frauen und Männer getrennt angeben, so finden wir bei den Frauen in Tabelle V im fünften Jahrzehnt das Maximum mit 84,4 rel. %, im sechsten eine Degression auf 80,4 rel. %. Die Werte der arithmetischen Mittel für die weiteren Dekaden weisen kaum einen Unterschied auf. Die Standardabweichungen liegen zwischen $\pm 4,8$ und $\pm 8,0$.

Alter der Pat.	n	$\bar{x}$	S
40-49	6	84,4	$\pm 4,8$
50-59	7	80,4	$\pm 5,9$
60-69	26	82,2	$\pm 8,0$
70-79	39	81,3	$\pm 7,0$
80-89	16	82,3	$\pm 4,6$
Gesamt- zahl	94	82,1	

Tabelle V

Mittelwerte der Beta-Lipoproteide von Frauen mit klinisch manifester Arteriosklerose, nach Dekaden geordnet einschließlich Standardabweichung.

Alter der Pat.	n	$\bar{x}$	S
40-49	4	81,5	$\pm 11,9$
50-59	34	83,7	$\pm 5,4$
60-69	46	82,7	$\pm 6,3$
70-79	31	82,5	$\pm 7,1$
80-89	6	85,5	$\pm 5,0$
Gesamt- zahl	121	83,1	

Tabelle VI

Mittelwerte der Beta-Lipoproteide im Serum von Männern mit klinisch manifester Arteriosklerose, nach Dekaden geordnet einschließlich Standardabweichung.

In Tabelle VI wird dargestellt, daß die Werte der Männer in der fünften bis neunten Dekade zwischen 81,5 rel. % und 85,5 rel. % liegen. Die Standardabweichungen zeigen Werte zwischen $\pm 5,0$ und $\pm 11,9$.

Abb. I

Gegenüberstellung der β -Lipoproteidkonzentrationen im Serum von Arteriosklerotikern und Personen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose beiderlei Geschlechts unter Berücksichtigung der einzelnen Lebensdekaden mit Darstellung der Schwankungsbereiche um den Mittelwert.

Vergleiche hierzu Tabellen I u. II.

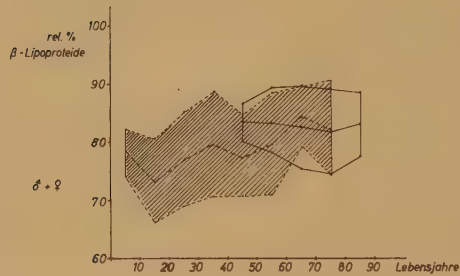
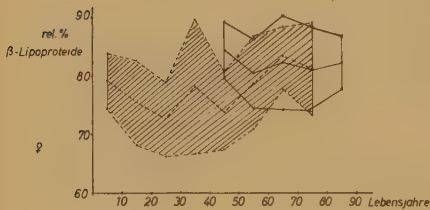


Abb. II

Gegenüberstellung der β -Lipoproteidkonzentrationen im Serum von Frauen mit Arteriosklerose unter Berücksichtigung der einzelnen Lebensdekaden mit Darstellung der Schwankungsbereiche um den Mittelwert.

Vergleiche hierzu Tabelle II und V.

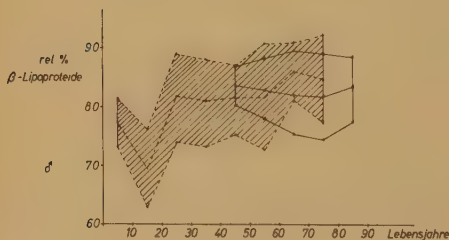


Die drei Abbildungen geben optisch einen Überblick über die in den einzelnen Tabellen erkennbaren Differenzierungen der Beta-Lipoproteidkonzentrationen unter Aufgliederung nach Geschlecht und Lebensdekaden für beide Versuchsgruppen.

Abb. III

Gegenüberstellung der Lipoproteidkonzentrationen im Serum von Männern mit Arteriosklerose und solchen ohne klinische manifeste Arteriosklerose unter Berücksichtigung der einzelnen Lebensdekaden mit Darstellung der Schwankungsbereiche um den Mittelwert.

Vergleiche hierzu Tabelle III und IV.



rel.% Beta-Lipoproteide	n	prozentualer Anteil der Fälle
60-64	3	3 %
65-69	4	4 %
70-74	14	14 %
75-79	16	16 %
80-84	29	29 %
85-89	22	22 %
90-94	9	9 %
95-100	3	3 %

Tabelle VII

Prozentuale Verteilung der rel.% an Beta-Lipoproteiden bei Männern und Frauen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose im Alter von 40 bis 80 Jahren: Anzahl der Fälle n = 100.

Tabelle VII zeigt die prozentuale Verteilung der Beta-Lipoproteide in rel. % bei Versuchspersonen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose. Eine Trennung nach dem Geschlecht wurde hierbei nicht vorgenommen, weil wir nur den Unterschied Arteriosklerotiker und Nichtarteriosklerotiker herausstellen wollten. Wir erhielten dadurch für jede Versuchsreihe eine größere Personenzahl, und damit war eine bessere statistische Aussagefähigkeit gegeben. Bei den Versuchspersonen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose finden wir das Maximum bei 80 bis 84 rel. % Beta-Lipoproteide mit 29 %.

rel.% Beta-Lipoproteide	n	prozentualer Anteil der Fälle
60-64	1	0,5 %
65-69	7	3,7 %
70-74	16	8,4 %
75-79	39	19,3 %
80-84	49	25,6 %
85-89	56	29,3 %
90-94	22	11,7 %
95-100	3	1,7 %

Tabelle VIII

Prozentuale Verteilung der rel.% an Beta-Lipoproteiden bei männlichen und weiblichen Arteriosklerotikern im Alter von 40 bis 80 Jahren : Anzahl der Fälle n = 193.

Tabelle VIII wurde entsprechend der Tabelle VII angefertigt und zeigte Werte der Arteriosklerotiker. Das Maximum liegt bei 85 bis 89 rel.% Beta-Lipoproteiden mit 29,3 %. Auch hier wurde entsprechend den bereits genannten Gründen keine Trennung nach Geschlechtern vorgenommen.

Außerdem stellten wir analog FISCHER und KROETZ eine Verteilungskurve aus unseren Werten von gesunden jungen Frauen im Alter von 18 bis 34 Jahren zusammen (vgl.hierzu Tabelle IX).

rel.% Beta-Lipoproteide	n	prozentualer Anteil der Fälle
55-59	1	3 %
60-64	3	10 %
65-69	4	13 %
70-74	6	20 %
75-79	8	27 %
80-84	5	17 %
85-89	2	7 %
90-94	1	3 %
95-100	0	

Tabelle IX

Prozentuale Verteilung der rel.% an Beta-Lipoproteiden bei klinisch gesunden Frauen im Alter von 18-34 Jahren:Anzahl der Fälle n = 30.

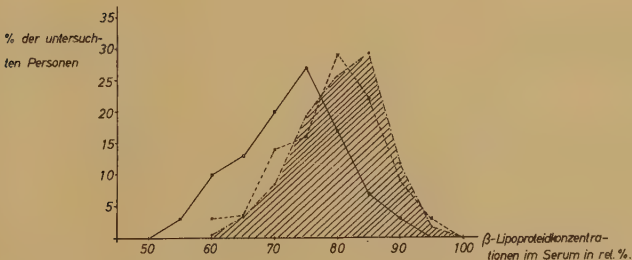
Die in den Versuchsreihen ermittelten Werte an Beta-Lipoproteiden für Arteriosklerotiker und Patienten ohne klinisch manifeste Arteriosklerose sind in der Abb. IV in Form der GAUSS'schen Verteilungskurve zusammengestellt (siehe hierzu die Tabellen VII und VIII).

Durch diese Darstellungsweise wollten wir graphisch aufzeigen, wie oft eine bestimmte Beta-Lipoproteidkonzentration bei den von uns untersuchten Patienten vorkommt und wie hoch ihr prozentualer Anteil, gemessen an der Gesamtzahl der Untersuchungen, ist. Die Beta-Lipoproteidbereiche wurden dabei willkürlich zusammengefaßt. Die Abstände im Koordinatensystem sind auf der Abszisse jeweils in 5 rel. % ausgedrückt. Die Zusammenstellung erfolgte für Patienten im 40. bis 80. Lebensjahr, denn wir wollten die Werte für Arteriosklerotiker mit denen der Patienten ohne klinisch manifeste Arteriosklerose entsprechenden Alters vergleichen. Zunächst lag die Vermutung nahe, daß eine signifikante Abweichung in den Werten dieser beiden Gruppen auftreten würde. Dabei erwarteten wir bei den Arteriosklerotikern einen erhöhten Beta-Lipoproteidspiegel.

Abb. IV.

Verteilungskurven nach Gauß der β -Lipoproteidkonzentrationen für

- a. Personen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose beiderlei Geschlechts im Alter von 40-80 Jahren. (Tabelle VII). - - - - -
- b. Arteriosklerotiker beiderlei Geschlechts im Alter von 40-80 Jahren. (Tabelle VIII). - - - - -
- c. junge, gesunde Frauen im Alter von 18-34 Jahren. (Tabelle IX). ————



In Abbildung IV wurden die Werte aus den Tabellen VII, VIII und IX graphisch dargestellt.

Diskussion:

Zahlreiche Autoren führten elektrophoretische Untersuchungen mit Seren von Gesunden und Arteriosklerotikern und nachträglicher Fettfärbung zur Darstellung der Lipoproteidverteilung durch. Wenn auch die Mehrzahl von ihnen den Anteil der Alpha-oder Beta-Lipoproteide in gleicher Weise angegeben haben, so lassen sich die ermittelten Ergebnisse doch nicht ohne weiteres vergleichen, da sie auf der Anwendung von verschiedenen Methoden beruhen. PEZOLD und auch andere haben darauf hingewiesen, daß bei Anwendung unterschiedlicher Färbemethoden die Ergebnisse differieren, daß aber auch noch andere Faktoren, so z.B. der Gebrauch verschiedener Papiersorten, die Werte beeinflussen. Bei der Auswahl der Patienten spielt die subjektive Beurteilung des Autors eine wesentliche Rolle, da die angewandten Untersuchungsmethoden keine erschöpfende Auskunft über das Gefäßsystem einer Versuchsperson geben können. FISCHER ist der Meinung, daß die Netz- und Aderhaut des Auges die einzigen Gefäßabschnitte darstellen, an denen wir eine noch nicht obliterierende, daher klinisch noch latente und dennoch fortschreitende Arteriosklerose mit großer Sicherheit erkennen können. Je - doch ist es immer schwierig von einem Patienten zu behaupten, daß er arteriosklerosefrei sei, besonders wenn er den höheren Lebensdekaden angehört. Es treten sicher an seinem Gefäßsystem Veränderungen auf, die aber nicht massiv genug sind, um Beschwerden des arteriosklerotischen Symptomenkomplexes hervorzurufen. Diese Versuchspersonen werden als arteriosklerosefrei bezeichnet. Inwieweit man mit Hilfe der Lipoidelektrophoresen Aussagen über das Vorliegen einer Ar-

teriosklerose machen kann, war Gegenstand unserer Untersuchungen. Sicher ist es unmöglich, an Hand eines Einzelwertes ohne klinische Daten auf die Art und den Grad einer Erkrankung oder bei einer Erkrankung auf deren Verlauf zu schließen. Auf diese Tatsache wiesen schon SCHETTLER, EGGSTEIN und DIETRICH hin. Auch BANSI glaubt, daß nur in bestimmten zeitlichen Abständen durchgeführte Lipoidbestimmungen Hinweise auf den Verlauf eines Krankheitsgeschehens geben können.

Vergleicht man die von uns ermittelten Beta-Lipoproteidwerte der Arteriosklerotiker mit denen der Nichtarteriosklerotiker (für beide Geschlechter zusammen) so erkennt man, daß in der 5. und 6. Dekade ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht, wobei die Werte der Nichtarteriosklerotiker unter denen der Arteriosklerotiker liegen, während im 7. und 8. Jahrzehnt sich das Verhältnis umgekehrt darstellt.

Tabelle X.

Gegenüberstellung der Beta-Lipoproteidwerte (rel. %).

	Nichtarteriosklerotiker			Arteriosklerotiker		
Alter Jahre	♂	♀	♂ u. ♀	♂	♀	♂ u. ♀
40-49	81,6	74,1	77,6	81,5	84,4	83,5
50-59	81,7	78,9	79,8	83,7	80,4	83,2
60-69	86,0	83,6	84,7	82,7	82,2	82,5
70-79	84,7	81,3	82,4	82,5	81,3	81,8

Bei der Gegenüberstellung der Beta-Lipoproteidwerte beider Gruppen des gleichen Geschlechtes und der gleichen Dekade ist bei den Frauen im 5. Jahrzehnt eine deutliche Differenz erkennbar, die in der 6. Dekade geringer wird, um sich im 7. und 8. Jahrzehnt kaum noch darzustellen. Bei den Männern sind die Werte für beide Gruppen in der 5. Lebensdekade annähernd gleich, in der 6. sind die der Arteriosklerotiker leicht erhöht, während in den beiden folgenden Jahrzehnten die Werte der Nichtarteriosklerotiker die der Vergleichsgruppe übersteigen.

Berücksichtigt man die Werte für Nichtarteriosklerotiker nach Geschlechtern getrennt, fällt die Differenz des Wertes der Frauen in der 5. Lebensdekade gegenüber dem der Männer entsprechenden Alters auf. Der verhältnismäßig niedrige Beta-Lipoproteidwert der " Nichtarteriosklerotikerinnen " in der 5. Dekade gegenüber dem Wert der Männer der gleichen Dekade und dem der Arteriosklerotikerinnen, kann dadurch erklärt werden, daß die Frauen durch die ovarielle Funktion mit der Bildung von Oestrogenen physiologischerweise die Lipoproteidverteilung beeinflussen. Im Menstruationsalter sind die Beta-Lipoproteide im Verhältnis niedriger. An alternden Frauen konnte parallel zur Abnahme der Oestrogenausscheidung im Harn ein Anstieg des Cholesterinspiegels im Blut beobachtet werden (MÜHLBOCK und KAUFMANN). Durch die Menopause und das Sistieren der Oestrogenproduktion verlieren die Frauen ihren Schutz und die Beta-Lipoproteidwerte gleichen sich allmählich denen der Männer an. Der Unterschied wird in der 6. bis 8. Dekade kleiner. Die Werte der Frauen liegen immer

unter den Beta-Lipoproteidwerten der Männer.

Bei der Gegenüberstellung der Werte der Arteriosklerotiker unter sich in bezug auf das Geschlecht besteht zwar in der 5. Dekade ein Unterschied. Es fällt auf, daß der Durchschnittswert der Frauen dieser Dekade höher liegt als der der Männer. In den höheren Dekaden zeigt sich ein geringer Unterschied, die Werte der Frauen liegen dann unter denen der Männer.

Bei uns wurden 400 Personen untersucht. Durch die Aufteilung in Arteriosklerotiker und Personen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose, sowie durch die Unterteilung in Lebensdekaden und die Trennung nach Geschlechtern, entsteht eine Aufsplitterung in viele kleine Gruppen. Für jede Dekade und jedes Geschlecht wählten wir jedoch so viele Personen, daß die von uns berechneten Werte für jede Versuchsreihe statistisch haltbare Ergebnisse lieferten.

Betrachten wir die Resultate, die wir bei den Arteriosklerotikern gefunden haben, so ergeben sich für ihre Beurteilung andere Gesichtspunkte als für die Ergebnisse der Nichtarteriosklerotiker. Es war schwierig, Arteriosklerotiker unter dem 40. Lebensjahr zu finden. Ihre Zahl war so gering, daß eine Auswertung der Ergebnisse in dieser Arbeit statistisch nicht haltbar gewesen wäre. Wir wählten daher eine Gruppe von Arteriosklerotikern vom 40. Lebensjahr an. Die Untersuchungsergebnisse, wie sie in Tabelle IV, S.(32), Tabelle V, S.(33) und Tabelle VI, S. (33) angeführt sind, zeigen Werte über 80 rel. % Beta-Lipoproteide. Die Lipoproteidkonzentrationen der

Arteriosklerotiker weisen eine gewisse Starrheit auf, die bei der Betrachtung der einzelnen Lebensdekaden sowohl für Männer, als auch für Frauen zum Ausdruck kommt. Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern und den einzelnen Dekaden sind so minimal, daß zum Teil keine Differenzen nachweisbar sind.

Beim Vergleich der Werte der weiblichen Arteriosklerotiker mit den Werten der weiblichen Personen entsprechenden Alters ohne klinisch manifeste Arteriosklerose ist, wie erwähnt, eine deutliche Differenz von 10 rel. % in der 5. Lebensdekade erkennbar. Die arteriosklerosefreien Frauen haben wahrscheinlich einen höheren Oestrogenspiegel. In der 6. Lebensdekade verringert sich die Differenz. Jetzt macht sich in beiden Gruppen der Mangel an Oestrogenen bemerkbar. Der Unterschied ist in der 7. und 8. Dekade so minimal, daß er kaum noch erkennbar ist. Es läßt uns aber auch daran denken, daß sich die Gruppe der Frauen in höheren Lebensdekaden ohne klinisch manifeste Arteriosklerose aus symptomfreien Arteriosklerotikern zusammensetzen kann.

PEZOLD wies schon 1957 darauf hin, daß die Interpretation der biochemischen Befunde alter Menschen mit mehr oder weniger klinisch manifester Arteriosklerose auf Schwierigkeiten stößt.

DIRR und BOTTERMANN glauben, daß sich die diagnostische Treffsicherheit der Lipoproteidbestimmung mit zunehmendem Alter verschlechtert, falls man altersabhängige Normalwerte annimmt.

Vergleichen wir die Tabellen III S. (31) und VI S. (33) der

Männer, so finden wir untereinander keinen signifikanten Unterschied für die entsprechenden Gruppen. Die wenig unterschiedlichen Lipoidkonzentrationen bei diesen beiden Versuchsgruppen lassen sich folgendermaßen erklären.

Man weiß, daß Methyltestosteron einen Anstieg von Serumcholesterinwerten und Beta-Lipoproteidmengen im Blut verursacht. Es kommt zu einer relativen und absoluten Abnahme der Cholesterin- und Phosphatidkonzentrationen in der Alpha-Lipoproteidfraktion bei gleichzeitig deutlicher Vermehrung des Gehaltes der Beta-Lipoproteide an Cholesterin und Phosphatiden. Unter Androgenen entwickelt sich eine Verstärkung der pathologischen Lipoproteidkonstellation, die an sich für die klinisch manifeste Arteriosklerose typisch ist (SECKFORT), deshalb findet sich auch bei unseren Werten der geringe Unterschied in den beiden Versuchsgruppen.

Einige Autoren haben ihre Werte in Alpha- oder Beta-Lipoproteiden angegeben, jedoch keine Trennung nach Geschlechtern vorgenommen und auch die unterschiedlichen Werte in den einzelnen Lebensdekaden nicht berücksichtigt. Wir wollen die Werte dieser Autoren mit unseren Werten vergleichen. Auch wir berechnen den Mittelwert für Arteriosklerotiker und Nichtarteriosklerotiker ohne Aufgliederung nach Geschlecht und Lebensdekaden.

KLEIN, HÜHNER und FRANKEN stellten die Durchschnittswerte der Alpha-Lipoproteide im Serum von arteriosklerosefreien Personen beiderlei Geschlechtes in einer Tabelle zusammen, die wir hier auf Beta-Lipoproteide umgerechnet wiedergeben möchten.

Bei Kenntnis der Alpha-Lipoproteide lassen sich die Beta-Lipoproteide bestimmen, da Alpha- und Beta- Lipoproteide zusammen 100 rel % ergeben.

Beta-Lipoproteide für arteriosklerosefreie Personen

		in rel. %
SWAHN	1952	70
NYS	1954	76,2
KROETZ et al	1954	73
ROSENBERG	1954	70,3
LORENZINI	1954	71,1
GELLI	1954	72,8
JAQUELINE et al	1954	75,9
KÜHN u. WIEDING	1955	70
WEICKER	1955	69
KLEIN u. FRANKEN	1955	80
KLEIN, HÜHNER u. FRANKEN	1956	80
		74

Weitere in der Literatur gefundene Werte der Alpha-Lipoproteide für arteriosklerosefreie Personen auf Beta- Lipoproteide umgerechnet sind folgende:

	<u>Beta- Lipoproteide</u>	in rel. %
GROSS u. WEICKER	1954	79,8
OLIVER u. BOYD	1955	72
CHAPIN	1956	73
THURNHERR, NIEDERBERGER u. KOCH	1957	75
FISCHER u. KROETZ	1957	57

In der Literatur angegebene Werte für arteriosklerosefreie Personen und die von KLEIN, HÜHNER und FRANKEN zitierten Werte der verschiedenen Autoren zeigen, daß sie sich im Bereich von 69 rel. % als Minimum und 80 rel. % als Maximum bewegen; sie weisen demnach eine Differenz von 11 rel. % auf. Es handelt sich dabei sowohl um die methodisch wie auch individuell bedingte Schwankungsbreite.

Zur Beurteilung unserer Normalwerte bei Nichtarteriosklerotikern wollen wir Werte von Forschern anführen, die sich ebenfalls der Oelrot-O-Methode bedienten. Nach JENKS u.a. wurden folgende Werte gefunden: (umgerechnet in Beta-Lipoproteide).

Beta-Lipoproteide

KROETZ u. FISCHER	1954	66,0 rel. %
ANTONINI u.a.	1953	75,0 " "
JENKS	1956	77,3 " "

Ein Vergleich der Extrem-Werte ergibt eine Differenz von 11,3 rel. %; diese ist annähernd gleich der Differenz aus den Werten aller Methoden untereinander.

Die annähernde Übereinstimmung der Differenzen aus den Werten der verschiedenen Methoden und aus denen der Oelrot-O-Methode läßt die Bevorzugung der Oelrot- O-Methode gegenüber den anderen Verfahren nicht zu. Wir haben, wie oben erwähnt, aus technischen Gründen der Oelrot-O-Färbung für unsere Untersuchungen den Vorzug gegeben.

Für die nach KLEIN, HÜNER und FRANKEN angegebene Tabelle auf S.(44) und die von uns in der Literatur gefundenen Werte kann man so einen Mittelwert für die Beta-Lipoproteide von 74,31 rel. % errechnen, wenn wir den von FISCHER und KROETZ 1957 angegebenen Wert von 57 rel. % Beta-Lipoproteide für gesunde junge Frauen außer Betracht lassen.

Die Autoren haben als Versuchspersonen junge Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren ausgesucht, von denen sie annahmen, daß sie arteriosklerosefrei wären. BARR, RUSS und EDER haben die Arteriosklerosefreiheit dieser Personengruppe hervorgehoben.

Sie konnten mit chemisch-analytischen Messungen des Cholesterinspiegels der Beta-Lipoproteide bei verschiedenen Altersgruppen nachweisen, daß die Werte der Frauen zwischen dem 18. und 34. Lebensjahr am niedrigsten lagen, bei Männern entsprechenden Alters konnten höhere Cholesterinanteile in den Beta-Lipoproteiden nachgewiesen werden. Wir möchten den von FISCHER für gesunde junge Frauen gefundenen Wert von 57 rel. % Beta-Lipoproteiden bei unseren Vergleichen mit den Werten anderer Autoren nicht mit einbeziehen, da dieser Wert nur bei gesunden jungen Frauen einer bestimmten Altersklasse auftrat. Die Ergebnisse der anderen Autoren wurde von Personen aller Altersstufen gewonnen, die klinisch keine Symptome einer Arteriosklerose aufwiesen.

Unser Mittelwert für die Beta-Lipoproteide der Nichtarteriosklerotiker beträgt 79,15 rel. %. Er ist berechnet, ohne das Alter und das Geschlecht in Betracht zu ziehen. Für Frauen allein ohne Berücksichtigung des Alters liegt der Mittelwert unserer Ergebnisse bei 77,95 rel. %, für Männer bei 80,4 rel%. Es ist also ein geringer Unterschied erkennbar. Bei der Betrachtung der Normalwerte der einzelnen Lebensdekaden (Tabelle I, die keine Trennung nach Geschlechtern aufweist), fällt auf, daß sämtliche Werte bis einschließlich 6. Jahrzehnt, unter 80,0 rel. % liegen, erst in der 7. Dekade wird diese Grenze überschritten. LAWRY u.a. führen das Anwachsen des Lipoidspiegels in höheren Lebensdekaden auf eine allgemeine Gewebsverfettung zurück.

PEZOLD weist darauf hin, daß mit zunehmendem Alter die Lipoidfraktionen neben den Serumcholesterin- und Phosphatid-

konzentrationsveränderungen auch eine Verteilungsänderung der Lipide zeigen, die wir mit dem Anstieg der Beta-Lipoproteidwerte in höheren Lebensdekaden bei der Lipoelektrophorese demonstrieren können. An Hand unserer Untersuchungen konnten wir bei Nichtarteriosklerotikern in der 1. bis 8. Lebensdekade einen meist signifikanten Unterschied in der Höhe des Lipoproteidspiegels beim Vergleich der einzelnen Lebensdekaden hinsichtlich der Geschlechter finden (vgl. hierzu Tabelle II, S. 30) und Tabelle III, S. 31). Bei Frauen im gebärfähigen Alter kommt es wahrscheinlich durch den Einfluß der Oestrogene zu einem geringen Abfall der Beta-Lipoproteide im Serum, was an unseren Ergebnissen im 3. Lebensjahrzehnt erkennbar ist. Der Mittelwert liegt hier bei 72,7 rel. % und bildet das Minimum aller Werte aus den Dekaden. Der Mittelwert der Männer für das 3. Lebensjahrzehnt liegt bei 81,6 rel. %, ist also um fast 10 rel. % höher als der bei den Frauen.

LINZBACH hat die Gefäßwandstärke von Frauen mit normaler ovarieller Funktion und von Männern entsprechenden Alters untersucht. Die Gefäßwand soll nach seinen Ausführungen bei den Männern stärker sein als bei den altersentsprechenden Frauen, jedoch ließ sich keine direkte Verbindung zwischen den Gefäßunterschieden und dem Lipidstoffwechsel nachweisen.

Man deutet das Angleichen der Werte der Beta-Lipoproteide von Frauen in höheren Lebensdekaden mit dem Erlöschen der ovariellen Funktion. Die Frauen verlieren ihren hormonellen Schutz und gleichen sich den Serumlipidkonzentrationen der Männer an. Diese Kongruenz ist im 7. Lebensjahrzehnt prak-

tisch völlig erreicht. Bei den Frauen beträgt dann die Konzentration an Beta-Lipoproteiden 83,6 rel. % und bei den Männern 86,0 rel. %.

Auch in dieser Arbeit fällt der Anstieg der Beta-Lipoproteide bis zur 7. Lebensdekade auf, danach ist in den höheren Altersklassen eine abfallende Tendenz erkennbar. Nach SCHETTLER braucht aber diese Tendenz für den Einzelfall nicht zuzutreffen. Es gibt langfristige Beobachtungen über die Zusammensetzung der Lipoproteide bei Einzelpersonen. Die einen zeigen einen altersbedingten Anstieg der Lipoproteide, die anderen sogar einen Abfall. Mit dem Anstieg der Beta-Lipoproteide in höheren Lebensdekaden geht der Abfall der Alpha-Lipoproteide einher. Das Absinken der Alpha-Lipoproteide - Alpha-Lipoproteidschwund im Extremfall - findet man bei Lebererkrankungen, besonders bei der biliären Lebercirrhose, aber auch bei der Arteriosklerose zeigt sich diese Tendenz.

PEZOLD weist bei der Besprechung der möglichen Ursache dieser Verschiebungen auf Resorptionsstörungen, Beeinträchtigung der Lipoidsynthese, Änderung der Lipidbindungsverhältnisse im Plasma, gestörten Lipoidabbau und Änderung des Ausscheidungsmechanismus hin.

KLEIN, HÜNER und FRANKEN führten an 110 gesunden Versuchspersonen Lipidelektrophoresen durch und trennten sie nach Geschlechtern und Lebensdekaden. Sie verwandten für ihre Darstellung der Lipoproteide die Sudanschwarzfärbung. Ein großer Unterschied beim Vergleich der Werte für die einzelnen Dekaden und der Geschlechter zeigte sich nicht. Wir möch-

ten jedoch diese Werte nicht mit unseren vergleichen, da sie zum Teil für die einzelnen Gruppen eine zu kleine Personenzahl gewählt haben, wodurch die Ergebnisse einen geringeren Sicherheitsfaktor aufweisen, d.h., die Aussagefähigkeit in wissenschaftlich exakter Weise nicht mehr gegeben ist.

JENKS und Mitarbeiter haben eine Tabelle zusammengestellt, in der sie die Werte für Arteriosklerotiker angeben. Zur Bestimmung der Alpha-Lipoproteide wurde die Oelrot-O-Methode verwandt. Wir rechneten die Werte in Beta-Lipoproteide um:

Beta-Lipoproteide

KROETZ u. FISCHER	1954	77,5	rel.%
ANTONINI u.a.	1953	81,5	" %
JENKS	1956	82,1	" %

Es handelt sich hier um Mittelwerte für Männer und Frauen ohne Berücksichtigung des Alters.

Unser Mittelwert für Arteriosklerotiker beiderlei Geschlechts und aller Altersklassen beträgt 82,8 rel. % Beta-Lipoproteide, ein Wert also, den auch ANTONINI und Mitarbeiter und JENKS annähernd gefunden haben. Unser Mittelwert für die Frauen aller Altersklassen beläuft sich auf 82,1 rel. % Beta-Lipoproteide und der der Männer auf 83,1 rel. % Beta-Lipoproteide. Auch bei der Betrachtung der Mittelwerte beider Geschlechter entsprechenden Alters zeigt sich kaum ein erkennbarer Unterschied.

Die Werte der Arteriosklerotiker und der Personen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose wurden in Form der

logarithmischen Verteilungskurve nach GAUSS gesondert dargestellt. Hier erfolgte keine Trennung nach Geschlechtern, und um beide Gruppen entsprechenden Alters vergleichen zu können, haben wir Patienten ab 40 Jahre gewählt.

Die Kurven zeigten im Koordinatensystem eine gewisse Kongruenz. Es besteht keine wesentliche Lageverschiebung der Gipfelhöhen beider Kurven, die als signifikantes Charakteristikum für die eine oder andere Gruppe gewertet werden könnte. Die Differenz der Kulminationspunkte der Kurven ist mit 5 rel. % als minimal anzusehen. Für die Personen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose liegt der Gipfel bei 80 rel. % Beta-Lipoproteide und für die Arteriosklerotiker bei 85 rel. % Beta-Lipoproteide. Die Differenz der Gipfelkurven läßt keinen diagnostischen Schluß zu, d.h., es kann nicht gesagt werden, ob eine Arteriosklerose bei der zu untersuchenden Person vorliegt oder nicht.

DIRR und BOTTERMANN, die sich ebenfalls mit der Aussagefähigkeit der Lipoproteidelektrophoresen beschäftigt haben, kamen zu dem Ergebnis, daß die Lipoidlektrophorese keine differentialdiagnostischen Schlußfolgerungen zuläßt, wie das zum Teil mit der Proteinelektrophorese möglich ist. Während sie einerseits glauben, daß im Rahmen anderweitiger Konstellationen niedrige Alpha-Lipoproteidwerte die diagnostische Vermutung einer Arteriosklerose bestärken, nehmen sie andererseits an, daß hohe Alpha-Lipoproteidwerte sie bedenklich erscheinen lassen. Auch sie fanden, daß sich die Lipoproteidwerte von Gesunden und Arteriosklerotikern teilweise überlappen. Werte, die in diesem Überlappungsbereich

liegen, können nur mit mehr oder minder großer Wahrscheinlichkeit darauf hinweisen, daß entweder eine Arteriosklerose vorliegt oder nicht.

FISCHER und KROETZ stellten eine Verteilungskurve von den Untersuchungsergebnissen an 120 jungen gesunden Frauen im Alter von 18 bis 34 Jahren auf. Diese Kurve verglichen sie mit einer Verteilungskurve, die aus den Ergebnissen von 4 546 Untersuchungen an Arteriosklerotikern aufgestellt wurde. Es zeigte sich, daß der Gipfelpunkt der Kurve von FISCHER und Mitarbeitern für Arteriosklerotiker bei 78 rel.% Beta-Lipoproteiden zu liegen kommt, während er bei gesunden jungen Frauen bei 57 rel. % Beta-Lipoproteide auftritt.

Beim Vergleich dieser Kurven stellt sich eine signifikante Linksverschiebung der Kurve für gesunde junge Frauen dar. Weiterhin erkennen wir, daß sich diese Kurve mit derjenigen der Arteriosklerotiker nur in einem kleinen Bereich überschneidet. Aus den beiden differenten Höhepunkten der Kurven von Arteriosklerotikern und gesunden jungen Frauen wollen FISCHER und KROETZ eine spezifische Symptomatik für die Arteriosklerose ableiten. Uns erscheint es gewagt, eine bestimmte Personengruppe, die nur einem Geschlecht angehört - in diesem Falle gesunde junge Frauen im Alter von 18 bis 34 Jahren - mit Arteriosklerotikern aller Altersstufen und bei-derlei Geschlechtes zu vergleichen. Daß sich da ein Unterschied zeigt, ist anzunehmen. Wir fanden es angebracht, herauszufinden, ob sich die großen Differenzen noch nachweisen lassen, wenn man Personen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose mit Arteriosklerotikern entsprechenden Al-

ters vergleicht, um eine Altersveränderung, die sich sicher auch im Lipoidstoffwechsel zeigt, in ihren Schwankungen dekadenweise zu erfassen, deshalb haben wir unsere GAUSS'sche Verteilungskurve aufgestellt.

Wie oben angeführt, erkennt man beim Vergleich unserer beiden Kurven keinen signifikanten Unterschied, der bei Personen entsprechenden Alters einen Hinweis zur Diagnostik der Arteriosklerose zuläßt.

In Anlehnung an FISCHER und KROETZ haben wir von 30 gesunden jungen Frauen im Alter von 18 bis 34 Jahren eine GAUSS'sche Verteilungskurve aufgestellt (alle 3 Verteilungskurven werden auf Abb. IV, S. 37) wiedergegeben).

Vergleichen wir unsere Kurve der Arteriosklerotiker mit unserer Kurve der gesunden jungen Frauen, so fällt bei der letzteren eine annähernd parallele Linkverschiebung auf, die sich im Bereich von 10 rel. % Beta-Lipoproteiden darstellt.

Der Deckungsbereich beider Kurven ist jedoch sehr groß, unsere Werte stehen in keinem übereinstimmenden Verhältnis zu den Werten von FISCHER und KROETZ. Worin die starke Abweichung der Werte besteht, läßt sich nicht sagen. FISCHER und KROETZ nehmen an, daß die relative Erhöhung der Beta-Lipoproteide ein Charakteristikum der Arteriosklerose sei. Als Normbereich führen sie für die Beta-Lipoproteide 40 bis 70 rel. % Beta-Lipoproteide an. Bei ihren Untersuchungen an Arteriosklerotikern wurde dieser Bereich von 90 % überschritten. An Hand unserer Untersuchungsergebnisse mußten wir jedoch feststellen, daß unsere sämtlichen Werte, also Werte

für Arteriosklerotiker und Nichtarteriosklerotiker, über diesem Normbereich liegen. Der Mittelwert für Nichtarteriosklerotiker beträgt bei uns für Männer und Frauen zusammen 79,15 rel. % Beta-Lipoproteide und der für Arteriosklerotiker 82,9 rel. % Beta-Lipoproteide. Wir konnten also die Ansicht von FISCHER und KROETZ, daß ein signifikanter Konzentrationsunterschied bei den Beta-Lipoproteiden zwischen Arteriosklerotikern und gesunden jungen Frauen sowie zwischen Personen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose vorliegt, nicht bestätigen. Wir dürfen nicht außer Acht lassen, daß sich das Untersuchungsmaterial von FISCHER und KROETZ bei Arteriosklerotikern auf 4 546 Untersuchungen stützt, dem bei uns ein Patientenmaterial von 285 Personen gegenübersteht. Bei der Betrachtung der Untersuchungsergebnisse anderer Autoren (SWAHN, NYS, ROSENBERG, LORENZINI, GELLI, JAQUELINE, LAURELL, KÜHN und WIEDING, WEICKER, KLEIN und FRANKEN, CHAPIN, OLIVER und BOYD, THURNHERR, NIEDERBERGER und KOCH, GROSS und WEICKER, ANTONINI, JENKS) und unserer eigenen Resultate findet sich kein Hinweis, daß die Diagnose Arteriosklerose mit Hilfe der Lipidelektrophorese gestellt werden kann.

VIII. Zusammenfassung.

Einleitend wird ein kurzer Überblick über die Lipoproteide und ihre mögliche Bedeutung für die Entstehung arteriosklerotischer Wandveränderungen gegeben. Nach genauer Beschreibung der angewandten Methode zur Bestimmung der Lipo-

proteide im Serum wurde die Lipoproteidverteilung (in rel. %) im Serum von 215 Arteriosklerotikern und 185 Personen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose bestimmt. Die beiden Versuchsgruppen wurden sowohl nach dem Geschlecht, als auch nach Lebensdekaden geordnet und einander gegenübergestellt, um beim Vergleich der Werte möglicherweise einen diagnostischen Hinweis auf das Vorliegen einer Arteriosklerose zu erhalten.

Beim Vergleich der Werte der Beta-Lipoproteidkonzentrationen für die einzelnen Dekaden untereinander zeigt sich besonders bei den Personen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose ein leichtes Ansteigen der Werte in den höheren Lebensdekaden. Das Minimum für " nichtarteriosklerotische Männer " liegt im 2. Jahrzehnt (vgl. Tabelle III, S. 31) und ist niedriger als das der Frauen, deren Minimum im 3. Jahrzehnt liegt (vgl. Tabelle II, S. 30).

Die Beta-Lipoproteidkonzentrationen der Arteriosklerotiker weisen eine relative Starrheit auf, d.h., sie zeigen nur eine geringe Schwankungsbreite untereinander.

Beim Vergleich der Werte der Arteriosklerotiker mit denen der Patienten ohne klinisch manifeste Arteriosklerose sind die Schwankungsbereiche zu gering, um daraus auch nur annähernd die Verdachtsdiagnose " aktive Atherosklerose " stellen zu können.

Literaturangaben

1. AHRENDTS, E.H. and H.G. KUNKEL The stabilisation of serum lipid emulsions by serum phospholipids. J. exp. Med. 90, 409 (1949)
2. ANTONINI, F.M., G. PIVA, L. SAVINI e. A. SORDI Lipoproteine et eparina nel quando umorale della chemiopatogenesi dell' aterosclerosi. Geront. Suppl. 1, 95 (1953)
3. BANSI, H.W., R. Th. GRO-NOW und H. REDETZKI Über den klinischen Wert der Lipoid-elektrophorese, ihre Beziehung zu den Serumlipoiden und ihre Beeinflußung durch orale Fettbelastung. Klin. Wschr. 101 (1955)
4. BARR, D.P., E.M. RUSS and H.A. EDER Protein lipid-relationships in human man plasma:
I. In normal individuals. Am. J. Med. 11, 468 (1951)
II. In arteriosclerosis and related conditions. Am. J. Med. 11, 480 (1951)
5. BENNHOLD, H. Über die Vehikelfunktion der Serum-eiweißkörper. Ergebn. inn. Med. u. Kinderh. 42, 273 (1932)
6. BERG, G., F. SCHEIFFARTH, C. J. ESTLER u. H. SCHÖN Untersuchungen über die Anfärbbbarkeit isolierter Serumlipide und deren Bedeutung für die Lipidelektrophorese. Klin. Wschr. 36, 766 (1958)
7. BERNFIELD, P. Properties of purified human serum beta-Lipoglobulin. Fed. Proc. 16: 153 (1957)
8. BLIX, G., A. TISELIUS and H. SVENSSON Lipids and polysaccharides in electrophoretically separated blood serum proteins. J. Biol. Chem. 137, 485 (1941)
9. BLOCH, J.H. u. E. GRAF Lipidelektrophorese:
I. Untersuchungen bei Diabetes mellitus. Wien. klin. Wschr. 652 (1954)
10. BÖHLE, E., K. BÖTTCHER, H.G. PIEKARSKI u. R. BIEGLER Die Serumlipoproteide und ihre Beziehung zu den Proteinen und Lipidfraktionen des Blutes unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht. Dtsch. Arch. klin. Med. (München) 203, 29 (1956)
11. BREDT, H. Morphologie und Pathogenese der Arteriosklerose,
in G. SCHETTLER: Arteriosklerose Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1961) S. 13, S. 22, S. 23

12. BÜCHNER, F. Chronische Hypertonie als ein Faktor in der Entstehung der Arteriosklerose. Symposium über Arteriosklerose. Benno Schwabe & Co., Verlag Basel/Stuttgart. S. 127 (1956)
13. CHAPIN, M.A. The distribution of lipid and phospho-lipid in paper electrophoresis of normal serum lipoproteins. J. Lab. clin.Med. 47, 386 (1956)
14. COHN, E.J., F.R.N.GURD, D.M.SURGENOR, B.A.BARNES, R.K.BROWN, G.DEROUAUX, J.M.GILLESPIE, F.W.KALUST, W.F.LEWER, C.H.LIU, D.MITTELMAN, R.F.MOUTON, K.SCHMID and E.UROMA A system for the separation of the components of human blood. Quantitative procedures for the separation of the protein components of human plasma. J.Am. Chem. Soc. 72, 465 (1950)
15. DANGERFIELD, W.G. and E.B. SMITH Paper electrophoresis of lipids and lipoproteins of human sera. Proc. Biochem. Soc. and Biochem. J. 58, 13 (1954)
16. DIRR, K.u.P.BOTTERMANN Zur Elektrophorese der Serumlipoproteine bei Arteriosklerotikern und einigen anderen Krankheiten. Klin. Wschr. 1118 (1959)
17. DUGUID, J.B. The pathogenesis of arterial narrowing. Symposium über Arteriosklerose. Benno Schwabe & Co., Verlag, Basel-Stuttgart S. 73 (1956)
18. DURRUM, E.L. M.H.PAUL and E.R.SMITH Lipid detection in paper electrophoresis. Science 116, 428 (1952)
19. EDER, H.A. The lipoproteins of human serum. Am. J. Med. 23, 269 (1957)
20. FASOLI, A. Electrophoresis of serum lipoproteins on filter-paper. Lancet I, 106 (1952)
21. FELLINGER, K. und J. SCHMID Klinik und Therapie des chronischen Gelenkrheumatismus. Wien: Maudrich S.398 (1954)
22. FISCHER, F.W. Lipoproteine des Serums bei Gesunden und Arteriosklerosekranken. Klin. Wschr. 35, 373 (1957)
23. FISCHER, F.W. Lipoid und Lipoproteinrelation im Serum. Klin. Wschr. 35, 1112 (1957)

24. FISCHER, F.W. und
Ch. KROETZ
Die Beta-Lipoproteine, ihre Beziehungen zu den Lebensaltern, zu den Schüben fortschreitender Arteriosklerose und zu einigen Augenkrankheiten.
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss.
13, 268 (1957)
25. FISCHER, F.W.
Serum-Lipoproteine.
Ztschr. Kreisf.-forsch.
48, 517 (1959)
26. FISCHER, F.W.
Diskussionsbemerkung in: PEZOLD, F.A. Statistische Erhebungen über Häufigkeit und Verteilung der Arteriosklerose aus dem autoptischen Material eines Berliner Universitätsklinikums.
In Arteriosklerose und Ernährung.
Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt.
3, 162 (1959)
27. DOCUMENTA GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen.
J. R. Geigy A.G. Basel
Pharma-Herstellung u. Vertrieb für Deutschland Dr. Karl Thomae GmbH.
Biberach a.d. Riss.
S. 28/29 (1955)
28. GOFMAN, J.W.
F.T.LINDGREN and
H. ELLIOT
Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum.
J. biol.Chem. 179, 973 (1949)
29. GOFMAN, J.W., H.B.JONES,
F.T.LINDGREN, T.P.LYON,
H.A.ELLIOT and
B.STRISOWER
Blood lipids and human atherosclerosis.
Circulation 2, 161 (1950)
30. GOFMAN, J.W., H.B.JONES,
T.P.LYON, F.T.LINDGREN,
B.STRISOWER, D.COLMAN
and V.HERRING
Blood lipids and human atherosclerosis.
Circulation 5, 119 (1952)
31. GOTTFRIED, S.P., R.H.POPE,
N.H.FRIEDMAN, J.B.AKERSON
and S.DI MAURO
Lipoprotein studies in atherosclerotic and lipemic individuals by means of paper electrophoresis.
Am. J. med. Sci. 229, 34 (1955)
32. GOMORI, G.
Microscopical Histochemistry;
principles and practice.
Chicago: Univ. of Chicago Pr. 1952
33. GRANT, W.C. and
H.BERGER
Production of antisera against plasma lipoprotein fractions.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)
86: 779 (1954)

34. GROSS, Ph.u.H.WEICKER Die Bedeutung des Lipoidelektrophoresediagrammes.
Klin.Wschr. 509 (1954)
35. HUEPER, W.C. Arteriosclerosis. A general review.
A.M.A. Arch.Path. 39, 117 (1945)
36. HUEPER, W.C. The relation between etiology and morphology in degenerating and sclerosing vascular diseases.
Biol. Symposia 11, 1 (1945)
37. INDERBITZIN, T. Experimentelle Untersuchungen zur Frage der antilipämischen Wirkung von Heparin.
Schweiz. med. Wschr. 1150 (1954)
38. JENKS, W.P., E.L.DURRUM and M.R.JETTON Paper electrophoresis as a quantitative method: The staining of serum lipoproteins.
J.clin.Invest. 34, 1437 (1955)
39. JENKS, W.P., M.R.HYATT, M.R.JETTON, T.W.MATTINGLY and E.L.DURRUM A study of serum-lipoproteins in normal and atherosclerotic patients by paper electrophoresis techniques.
J. clin. Invest. 35, 980 (1956)
40. JOBST, H. Die Chylomikronen des Blutes (mit einem Beitrag zur Methode der Chylomikronenzählung im Serum).
Klin.Wschr. 33, 746 (1955)
41. KLEIN, E. und F.H. FRANKEN Das elektrophoretische Lipoproteinspektrum nach Heparineinwirkung und bei Leberkrankheiten.
Dtsch. med. Wschr. 44 (1954)
42. KLEIN, E. Die Elektrophorese der Serumlipoproteine.
Dtsch. med. Wschr. 81, 1808 (1956)
43. KLEIN, E., H.HÜNER und F.H. FRANKEN Das normale Elektrophoresediagramm der Lipoproteine des Blutes.
Dtsch. med. Wschr. 1793 (1956)
44. KROETZ, Ch. und F.W. FISCHER Zur Blutchemie der akuten fortschreitenden Arteriosklerose. (Elektrophoretische Lipoproteinbestimmungen bei Atheromatose und Arteriosklerose).
Dtsch. med. Wschr. 653 (1954)
45. KROETZ, Ch. und F.W.FISCHER Über die Lipoproteine des Serums bei einigen Augenkrankheiten.
Ärztl. Wschr. 1029 (1956)

46. KUNKEL, H.G.
and R.J. SLATER
Lipoprotein patterns of serum
obtained by zone electrophoresis.
J.clin.Invest.31, 677 (1952)
47. DE LALLA, O.F.
and J.W. GOFMAN
Ultracentrifugal analysis of human
serum lipoproteins.
Methods of biochemical analysis.
Vol. I. In Glick, D.: p. 459
N.Y.-London, Interscience Publ. 1954
48. LAWRY, E.Y., G.V. MANN,
A. PETERSON, A.P. WYSOCKI,
R.O'CONNELL and
F.J. STARE
Cholesterol and beta lipoproteins
in the serums of Americans:
Well persons and those with cor-
nary heart disease.
Amer. J. Med. 22, 605 (1957)
49. LINDGREN, F.T.
H.A. ELLIOT and
J.W. GOFMAN
The ultracentrifugal characterisa-
tion and isolation of human blood
lipids and lipoproteins with appli-
cations to the study of atheroscle-
rosis.
J.Phys.Colloid.Chem.55,80 (1951)
50. LINDNER, J.
Morphologie und Pathologie der
Arteriosklerose.
in G.SCHETTLER-Arteriosklerose.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
S. 54, S. 64, S. 67 (1961)
51. LINZBACH
zitiert nach G. SCHETTLER.
Atiologie und Prophylaxe der Ar-
teriosklerose.
Der Internist, Jg.2(3),120 (1961)
52. LOBSTEIN, J.F.
zitiert nach HUECK, W.
Morpholog.Patholog. 3.Aufl.
Thieme Verlag, Leipzig, (1955) S.519
53. MACHEBOEUF, M.A.
R  ch  rches sur les phosphoaminolipi-
des et les st  rides du s  rum et du
plasma sanguins.
I. Entra  nement des phospholipides
des st  rols et des st  rids par les
diverses fractions au cours du
fractionnement des prot  ides du
s  rum.
Bull.Soc. Chim.Biol.11,268 (1929)
54. MALMROS, H. and B.SWAHN
Lipid metabolism in myxedema.
Acta med.scand. 145,361 (1953)
55. MARCHAND, F.
zitiert nach HUECK, W.
Morph. Patholog. 3. Aufl.
Thieme Verlag, Leipzig, S.519 (1955)

56. MARTIN, E. Lipoidstoffwechsel bei Arteriosklerose.
Dtsch.Med.J. 8, 283 (1957)
57. MELLANDER, O. Kataphoretische Untersuchungen über die Bindungsverhältnisse des Cholesterins im Blutserum.
Biochem.Zt. 277, 305 (1935)
58. MÜHLBOCK, O. Der Cholesteringehalt im Blut und Serum bei gesunden Frauen in verschiedenen Lebensaltern und seine Beziehung zur Sexualfunktion.
und C.KAUFMANN
Zt. ges. exp. Med. 102, 461 (1938)
59. NERKING, J. Über Fetteiweißverbindungen.
Arch.ges.Physiol. 85, 330 (1901)
60. NIEDERBERGER, W. Papierelektrophoretische Lipoproteinstudien an Gesunden und Arteriosklerotikern unter besonderer Berücksichtigung der Erscheinung der Hyperlipoproteinaemie bei Gesunden.
und A.THURNHERR
Vitaminforsch. 27, 64 (1956)
61. OLIVER, M.F. and G.S.BOYD Serum lipoprotein patterns in coronary sclerosis and associated conditions.
Brit.Heart J. 17, 299 (1955)
62. ONCLEY, I.L. Sedimentation analysis of plasma proteins.
and V.G.MANNICK
p.l.J.Amer.Chem.Soc. 126th Meeting N.Y. (1954)
63. PEDERSEN, K.O. On a low density lipoprotein appearing in normal human plasma.
J.Phys. Coll.Chem. 51, 156 (1947)
64. PEZOLD, F.A. Isolierung des Alpha-Lipoproteins aus Humanserum in der Ultrazentrifuge und sein Identitätsnachweis mittels Papierelektrophorese.
Naturwissenschaften 43, 280 (1956)
65. PEZOLD, F.A. Experimentelle Untersuchungen über die Zuordnung der papierelektrophoretisch bestimmbaren Lipoproteidgruppen zu den mittels präparativer Ultrazentrifugierung trennbaren Fraktionen.
O.F. DE LALLA und J.W.GOFMAN
Clin.chim.Acta. 2, 43 (1957)
66. PEZOLD, F.A. Zur Kenntnis der elektrophoretisch trennbaren Lipoproteidfraktionen im Blutserum.
Klin.Wschr. 475 (1957)

67. PEZOLD, F. A. Lipid- und Lipoproteiduntersuchungen an Seren und Ultrazentrifugaten von Lebercirrhosen. Dtsch.Arch.klin.Med. 204, 162 (1957)
68. PEZOLD, F. A. Kritische Bemerkungen zur Anwendung der Papierelektrophorese in der ärztlichen Diagnostik. Ärztl.Wschr. 129 (1958)
69. PEZOLD, F. A. Kann man die Anfärbbarkeit der Serumlipide auf Filterpapier zur Schnellbestimmung der Gesamtlipide heranziehen? Klin.Wschr. 560 (1958)
70. PEZOLD, F. A. Vergleichende Untersuchungen der Lipoproteine in Humanseren und Ultrazentrifugaten mittels der Zonenelektrophorese in Filtrierpapier und Agargel. Clin.chim. Acta 3, 40 (1958)
71. PEZOLD, F. A. Alterswandlungen im Verhalten der Lipide und Lipoproteide und ihre Beziehungen zur Arteriosklerose. Verh.dtsch.Ges.Kreisl.Forsch. 24, 276 (1958)
72. PEZOLD, F. A. Zur hormonalen Regulierung der Lipid- und Lipoproteidkonzentrationen des Blutes. Ärztl.Wschr. 482 (1958)
73. PEZOLD, F. A. u. Mitarb. Lipide und Lipoproteide im Blutserum. Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1961)
74. RAYNAUD, R.
R.D. ESHOUGUES
P. PASQUET et S. CRUCK L'électrophorèse dans l'athérosclérose. Presse méd. 1515 (1952)
75. ROSENBERG, I.N.
YOUNG, E. and S. PROGER Serum liproteins of normal and atherosclerotic persons studied by paper electrophoresis. Am.J.Med. 16, 818 (1954)
76. SCHETTLER, G.
M. EGGSTEIN und
F. DIETRICH Zur papierelektrophoretischen Bestimmung der Lipoproteide. Klin.Wschr. 34, 684 (1956)
77. SCHETTLER, G.
F. DIETRICH
M. EGGSTEIN und H. JOBST Ätiologie und Prophylaxe der Arteriosklerose. Der Internist 2, 119 (1961)

78. SCHEITLER, G.
und Mitarbeiter
Arteriosklerose.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
S.5, S.1 - 2 (1961)
79. SCHMID, J.
J.ENZINGER, F.HERBST
und F.WARUM
Die Serumlipoide bei der primär
chronischen Polyarthritits.
Wien.klin.Wschr. 557 (1953)
80. SECKFORT, H.
Dynamik der Serumlipoide und -
Lipoproteide.
III Regulierung des Blutspiegels.
2.) Endokrine Steuerung.
in F.A. PEZOLD
Lipide und Lipoproteide im Blut-
plasma.
Springer Verlag,
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961)
81. SWAHN, B.
Studies on blood lipids.
Scand. J. clin. Lab. Invest.
5, Suppl. 9 (1953)
82. THANNHAUSER, S.J.
Lipidoses (diseases of the cellu-
lar lipid metabolism.
N.Y: Oxford Univ. press 1950
83. THANNHAUSER, S.J.
Lipidosis, diseases of the intra-
cellular lipid metabolism.
London: Grune and Stratton (1958)
84. THEORELL, H.
Studien über Plasmalipoide des
Blutes.
Biochem. 223, 1 (1930)
85. THURNHERR, A.,
W.NIEDERBERGER
und J.KOCH
Beitrag zur Diagnostik und Beur-
teilung therapeutischer Maßnahmen
bei Arteriosklerose.
Symposium über Arteriosklerose.
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
13, 432 (1957)
86. WELLER, H.
Experimentelle Untersuchungen zum
" Triolein Test " nach SWAHN.
Klin.Wschr. 563 (1958)
87. WUNDERLY, Ch. und
PEZOLD, F.A.
Über die Bindung von Fettstoffen
an die einzelnen Serumproteinfra-
ktionen. Eine Anwendung der präpara-
tiven Papierelektrophorese.
Zt.ges. exp.Med. 120, 613 (1953)
88. WUNDERLY, Ch. und
S. PILLER
Die Färbung der im Blutserum ent-
haltenen Proteine, Lipide und
Kohlenhydrate nach Papierelektro-
phorese.
Klin.Wschr. 425 (1954)
89. WUNDERLY, Ch.
Die Papierelektrophorese.
Verlag H.R.Sauerländer & Co.,
Aarau und Frankfurt/Main.
S.89 (1954)

Herrn Prof. Dr. med. F.A. P E Z O L D möchte
ich für die Überlassung des Themas und seine
Unterstützung bei der Ausführung herzlich danken.

Lebenslauf

Am 23.7.1929 wurde ich als Tochter der Eheleute August Wöffler und Agnes Wöffler geb. Burnus in Berlin geboren. Von 1936 bis 1940 besuchte ich die Volksschule in Berlin-Charlottenburg und anschließend die Oberschule. Im Juni 1948 legte ich an der Ricarda-Huch-Schule Berlin-Charlottenburg die Reifeprüfung ab. Von 1949 bis 1953 Aufenthalt in England mit dreijähriger Ausbildung als Krankenschwester. 1952 absolvierte ich das englische Staatsexamen. Im November 1953 Beginn des Medizinstudiums an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken. 1954 Fortsetzung des Studiums an der Freien Universität Berlin, Berlin-Dahlem, an der ich im August 1959 das Staatsexamen ablegte. Nach Absolvierung der zweijährigen Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 30. September 1961 die Approbation. Seit 1. Oktober 1961 bin ich an der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität im Städtischen Krankenhaus Westend, Berlin-Charlottenburg, tätig.

